中国医学百科全书

基础医学

《基础医学》编辑委员会

上海科学技术出版社

中国医学百科全书

基础医学

《基础医学》编辑委员会

上海科学技术出版社

中国医学百科全书

基 础 医 学

《基础医学》编辑委员会

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所经销　　望亭电厂印刷厂印刷

开本 787×1092　1/16　印张 61.25　插页 5　字数 2 219 000

1998 年 12 月第 1 版　　1998 年 12 月第 1 次印刷

印数　1－3 000

ISBN 7－5323－4552－1/R·1186

定价：120.00 元

《中国医学百科全书》编辑委员会

序

出版《中国医学百科全书》是发展我国医药卫生事业的一项基本建设,也是我国医学界的一项重大历史使命。60年代初,毛泽东同志曾讲过:可在《医学卫生普及全书》的基础上编写一部中国医学百科全书。百科全书是当代世界各国公认的知识密集型参考书的最佳形式,是反映一个国家科学文化水平的窗口。系统、全面地编写符合中国国情和医学科学发展史实的大型的医学百科全书在我国还是第一次。这是我国医学卫生知识领域建设中规模最大的一次系统工程和首创性事业。要办好这样庞大的系统工程,需要各方面的通力协作和热情支持。

《中国医学百科全书》自1978年开始筹备和成立编委会以来,在党中央、国务院和卫生部的领导和支持下,组织了全国中西医药专家和中青年骨干约四千余人,在继承发扬祖国医学和现代医学科学技术的基础上,总结各自的科研成果和实践经验,为共同编写好这部具有中国医学特色,代表中国医学科学水平的百科全书,进行了坚持不懈的工作。历经十余载,《中国医学百科全书》分卷本93个分卷终于陆续问世,赢得了读者好评。全书简明扼要,内容新颖可靠,体现了全、精、新、准、便等特点,对广大医药卫生人员,包括医药院校师生、研究生,从事临床和预防工作的各科医生,预防保健工作者,以及广大基层医务工作者,都有较高的参考价值。

《中国医学百科全书》的编纂和出版,是一项长期的、连续的、系列性的巨大工程。计划分两步走:先按学科专业撰写分卷本,然后在此基础上改编出版综合本。1984年12月召开的厦门会议,开始就综合本的编纂原

则和组织准备进行酝酿。1985 年 11 月在上海召开的编委工作会议上决定：要求综合本具有更高的质量，高度的思想性与科学性，全面面精确地反映出我国中西医药科学的重要内容和世界医药科学发展的最新成就；并在分卷本的基础上，着手编纂出版综合本。综合本分五部：《中医学》由中国中医研究院主编；《军事医学》由中国人民解放军军事医学科学院主编；《预防医学》、《基础医学》和《临床医学》由上海医科大学主编。综合本的编纂是以分卷本条目内容为重要材料，进行综合、改写、移植、新增，在条目结构和编写体例上有所改革和创新，以避免重复、补充遗漏、更新内容，统一体例，使综合本和分卷本这两种版本各具特色，长期并存，以满足读者的不同需要。

综合本的主要读者对象，仍是医药院校毕业及具有同等水平的医药卫生人员。条目编排，以知识体系分类为主，附有字顺索引，使可读性和可查性结合，兼具检索查阅和辅导自学的双重功能。文字叙述力求言简意明，深入浅出，主要介绍基本概念、重要事实、科学依据、技术要点和肯定结论。总体设计力求结构合理，简明实用，体现综合性、整体性和简明性。

《中国医学百科全书》综合本的编写出版是一项承前启后、继往开来的事业，这对发展我国医药卫生事业，推动社会主义精神文明建设，将会发挥它应有的作用。由于涉及面广，工作量大，缺点错误在所难免，希望广大读者批评指正。

钱信忠

1991 年 8 月

《基础医学》编辑委员会

参加《基础医学》综合本编辑工作主要人员

（按姓氏笔画为序）

叶　宏　刘素慧　杨又才　杨振球　应小雄　宋宝森　张　帆
郑中耀　郑菡萍　柯如仙　饶平如　俞克忠　郭美琳　高一聪
鲍国华　戴常棣　瞿世英

参加分卷本编辑工作主要人员

（按姓氏笔画为序）

王德勋　叶　宏　史伊凡　刘素慧　杨振球　杨钰华　宋宝森
陆义群　李承禧　郑中耀　郑菡萍　柯如仙　饶平如　俞克忠
唐雪琴　郭美琳　鲍国华　樊　雯　瞿世英

编 写 说 明

基础医学是由研究人体结构和功能、疾病发生的原因和病变、药物作用及机制等有关学科组成。《基础医学》综合本是在《中国医学百科全书》各学科分卷本基础上编纂的，具有综合、创新特色，故能与分卷本长期共存，并成为与其相辅相成的版本，其特点在于打破分卷版本中的各学科界限，根据人体结构与功能的系统，从正常到异常的知识顺序进行综合安排，而以条目的形式进行编写，这在国内外尚属首次。本书所采用的编写体系是在广泛征求从事基础医学理论教学和研究人员意见的基础上，经编委会多次审查、反覆讨论后才确立的，现作以下三方面的说明：①框架设置：全书共分 21 个部分，615 条条目，大体上是按人类发生和发育、结构和组成、各系统生理活动、疾病发生及病变，直至死亡为体系进行编排的，同时也考虑到《临床医学》综合本是以各系统疾病为编排体系之需要。②条目设立：全书设立的条目是以各学科分卷本为基础的，并进行了遴选、精简、综合和增新。与各学科分卷本相比较，被本书人选的条目一般更具"条目性"（或"名词性"），从而使本书朝着工具书的方向又迈进了一步。全书采用的条目极大多数为中条目（1 000—5 000 字），其次是小条目，偶尔为大条目和特大条目。③内容撰写：各条目内容在分卷本内容的基础上予以综合及补充而撰写，一般遵循"宏观结合微观"、"形态结合功能"、"正常结合病变"的原则，然而由于各条目的内容特点不同，以及知识量的差异较悬殊，因此在这 21 个部分中依然存在着某些条目以描述形态结构为主，而有的条目则以功能为主；有些条目叙述的是正常结构和功能，而有些则纯属病变或功能异常。

最后还需说明的是《药理学》为一门基础医学学科，但根据医百全书的统筹编排，其内容被列人《临床医学》综合本的"治疗基础"部分；《医学史》虽不属基础医学，但为保持其本身的完整性，以一特大条目而被收人本书；《基础医学》与《临床医学》并无绝对严格的界限，故两综合本之间存在的内容重复或遗漏则不可避免；基础医学中的免疫学、分子生物学和遗传学的发展十分迅速，部分条目内容的知识更新远跟不上日益发展的形势，其内容有明显不足之处。

经过全体编写人员（包括分卷本的部分作者）的共同努力，《基础医学》综合本终于与读者见面了，然而限于编写者知识的局限性，错误和不足之处在所难免，希读者们予以批评指正。

《基础医学》编辑委员会

1995 年 4 月

目　　录

基础医学及其研究方法

基础医学

基础医学(basic medical science)也称临床前科学(preclinical science),是指与临床医学和预防医学实践有关的医学基础理论诸学科的总称。医学服务的对象是人,其根本任务在于为人类防治疾病,增进健康。作为一个从事医学卫生实践的医生,必须认识和掌握人体的发育、器官组织的形态结构和功能、疾病发生的原因和病理改变、人类衰老和死亡以及治疗药物的作用及其机制等有关知识,涉及这些知识的有关医学基础理论学科,包括人体解剖学、组织学、胚胎学、生理学、生物化学、生物物理学、分子生物学、免疫学、微生物学、寄生虫学、病理学、病理生理学、医学遗传学、药理学等。

医学的理论和实践与基础医学密切相关。基础理论的发展促进了医学的发展;反之,临床医学实践遇到的问题也不断地向基础理论提出新的要求,因而促进了基础医学的发展,两者是相互依赖、相辅相成的。自古以来,无论中国医学经典著作《内经》、欧洲医学的《医经》、阿拉伯医学的《医典》,均有人体器官形态与功能的描述。随着16世纪欧洲的文艺复兴,自然科学蓬勃发展,医学也因现代解剖学的建立和发展而进人现代医学时代。接着由于显微镜的发明而将解剖学推进到微体解剖学、组织学和细胞学水平。20世纪电子显微镜的发明又将形态学的研究深人到亚细胞结构水平。运用组织化学和细胞化学方法可观察到构成人体组织、细胞,甚至细胞内结构的大分子物质的分布及活动状态,使解剖学达到分子水平,从而使医学也自器官、组织和细胞,继而达到分子水平。

从来人体形态学的研究总是密切联系功能的。自17世纪现代生理学建立以来,利用实验方法,特别是利用实验动物进行离体或在体器官和组织的研究,将其结果应用于人体,由此而对人体的呼吸、消化、循环、神经等各种功能进行较深人的研究。由于新技术的陆续发展,一方面其研究水平可深人到细胞,以至细胞内;另一方面心电、脑电等新技术可无损害地观察人体的多种生理活动,这些生理学研究均极大地推动了医学的发展,很多对疾病进行诊断治疗的方法,从最简单的体温表、听诊器、血压计到近代的心电图和脑电图以及模拟人体生理功能的人工器官,都是以生理学知识为基础的。19世纪末建立的诺贝尔(Nobel)医学奖被称之为医学和生理学奖,实际上肯定了生理学对医学发展所作出的重大贡献。

随着微生物学、寄生虫学的建立和发展,促进了医学对传染病和流行病的研究,从而也大大推动了临床医学和预防医学的发展。由于消毒灭菌而建立了无菌手术;从痘苗接种发展到对很多种传染病制成不同种类的疫苗,从而创建了预防接种方法;从对寄生虫及其生活史的研究发明了各种除害灭病的方法,从而使多种危害人类最严重的传染病、流行病,如天花、霍乱、鼠疫及血吸虫病等得到控制或消灭。特别由于对感染免疫的研究发展成独立的免疫学,涉及到对生殖、生长发育与衰老的概念和感染、致病及治疗等各方面的问题,并发展成肿瘤免疫、移植免疫、生殖免疫和自身免疫等,分别渗透到临床医学的各个学科,促使医学进人了一个新时代。

病理学是基础医学联系临床医学的桥梁学科,其任务是探讨疾病的发生机制与本质,为防治疾病提供理论基础。我国古代中医理论的阴阳五行,希腊时代医学以水、土、气、火四类为根据提出的致病学说,都是考虑自然界对人类致病的关系。直至现代解剖学的建立,在清楚了人体的器官系统及其功能之后,才建立了现代病理学,通过对器官病理变化的分析而提出器官病理学,随着显微镜与电镜的发明,使其形态学研究深人到细胞和亚细胞水平,病理学也被推进到细胞病理学和超微病理学时代。近几十年来,为了探讨病变过程中机体生理功能的动态变化,采用现代生理实验方法,并结合生物化学、免疫学和分子生物学等各学科采用的研究方法对各种病理现象进行研究,建立了病理生理学,尤其是利用动物模型,建立人类疾病模型,再将研究结果应用于人体。最近又应用现代先进的单细胞培养方法,将病理学的研究深人到细胞和分子水平,从而极大地推进了对疾病发生发展规律的认识,有力地促进了医学的发展。

生物化学是应用化学方法来研究人体代谢功能,开始时主要研究生物体的化学组成、新陈代谢及其调节,进而深人到生物体的构成及其性质,乃至深人到神经生化等各方面,从而使形态学及生理学研究达到分子水平。特别是与微生物学、免疫学、遗传学等知识相结合,使研究深人到免疫应答、繁殖与遗传等领域,大大发展了分子生物学。通过对蛋白质结构与功能的研究,获知人体生命活动、各种代谢过程,乃至神经、内分泌、免疫调节系统的功能,无论是生理或病理变化,归根到底,主要是通过蛋白质结构的改变而体现的,这又离不开生物体遗传物质核酸结构及其基因表达过程。人类很多疾病的发生与发展都与核酸的结构改变、调控异常有关。要彻底阐明人类疾病的发病机制及其本质,只有在阐明各种基因表达的规律之后才有可能。

综上所述,基础医学与临床医学是密切相关的。然而,基础医学的发展还离不开生物学、化学、物理学和数学等基本自然科学的发展,如生物学的纯种培养、组织(细胞)培养、基因工程、生物电研究等;化学的蛋白质、核酸的分离与纯化、层析、电泳技术等;物理学的磁共振、激光、纤维光学技术等,尤其是电子计算机的广泛运用,从CT诊断到跟踪监护以及处在现代信息

时代的医学情报信息网络的建立,使医学进入了一个崭新时代。故在医学教育中,把数、理、化和生物学作为医预科(premedical science),以区别于基础医学。

然而,作为医学服务对象的人,不仅是一个独立的个体,而且是属于社会群体中的一员。对于健康,WHO提出的定义是:“健康是一种在身体上、精神上、社会上完满的状态,而不是指没有疾病和病痛”。由此说明医学除了研究“身体上”的疾病外,还要注重精神、心理以及社会环境方面的因素,故现代医学已从生物医学模式向着生物、心理、社会医学模式发展。目前就生物学方面研究医学正在蓬蓬勃勃地深入开展,精神、心理上的问题以及社会环境因素对疾病发生的影响也应予以高度重视和积极探索。作为基础医学又如何对影响人体健康的社会因素方面进行研究,以推动医学的发展是从事基础医学研究人员必须给以严肃对待的重要课题。

医学史

医学史(history of medicine)是一门通过社会、经济、哲学和文化等关系,研究医学发展过程和规律的学科,它介于自然科学与社会科学之间,既包含医学知识,又含有历史知识。医学史的研究范围很广泛,包括世界医学通史、国别医学通史、民族医学通史,比较医学史、学科医学史、疾病史、医学交流史、医学学术思想史、医学制度史、医学教育史、医学家和医史文献等。医学史按其研究范围可分为医学通史和专科史,前者研究医学发展的全过程,总结其一般规律;后者则研究各个学科(基础、临床和预防等)的发展过程及特殊规律。按其学术体系又可分为中国医学史和西方医学史。

西方医学史中以古希腊《希波克拉底文集》一书中的“论古代医学”为最早,直到19世纪末或20世纪初,由于考古学上一系列新发现,以及医学的迅速发展,医学史才成为一门独立的学科。20世纪以来,对西方医学史研究作出较大贡献的学者,首推德国医史学家苏德霍夫(Sudhoff,1853—1938),继之有奥地利的纽柏格(Neuburger,1868—1955)、美国的嘉利逊(Garrison,1870—1935)、意大利的卡斯蒂格略尼(Gastiglioni,1874—1953)、瑞士的西格里斯(Sigerist,1892—1957)、英国的辛格(Singer,1876—1959)、日本的富士川游(1865—1940)及前苏联的彼德罗夫(Петров)等。本条目按时代顺序,将西方医学史作简要概括的叙述。

原始医药 医药从原始社会发展至今,经过了漫长复杂的道路,且受社会生产力和生产关系的影响,尤其与自然科学、技术的进步和哲学思想的发展密切相关。

考古学家发现在中国云南出土的“元谋人”,大约在172万年前已会使用石器和“生火”。约50万年前的“北京人”已有长期用火和保存火种的经验。火的使用不仅可区别人与动物,而且对卫生具有重大意义。随着人类生产工具的改进和弓箭的发明,开始了狩猎和畜牧,这不仅使人类懂得了动物的营养价值,也出现了象脂肪、血、骨髓及内脏(如肝脏)等动物药。在与禽兽搏斗中也增多了遭到意外损伤的机会,由此出现了救助创伤、骨折和关节脱臼的简陋办法。陶器、粘土器等的诞生,人类懂得将它们用于煮饭和炮炙药物,这不仅减少了人类发病的机会,也开始了对药用植物的加工过程。

总之,随着人类的出现就诞生了医药。医药知识是人类与疾病作斗争的结晶,同时又与当时当地的哲学思想密切相关,如中医药与阴阳五行、希腊医学与“四元素”思想紧密相连等。

古代医学 奴隶社会中文字的出现,使一些古老民族,如古埃及、巴比伦、古印度和古中国人都留下了大批医学文献,其中不乏带有宗教色彩。

埃及医学 古埃及人认为神主宰一切,僧侣为人兼管除灾去病,故宗教与非宗教的经验医学交混一起,他们采用催吐、下泄、利尿、发汗和灌肠法等手段驱逐人体内的鬼怪;出于迷信,用香料药品涂抹尸体,实行尸体干化,制成“木乃伊”而将死者遗体永久保存。约在公元前2000年左右,古埃及人使用纸草文书写的医书有5—6种之多。

印度医学 公元前1000年或更晚的作品《阿输吠陀》已记载了医药和卫生知识。据史料记载,印度的外科相当发达,最迟于公元4世纪时,就能进行断肢、鼻成形、胎足倒转、剖宫产术以及眼科手术等。印度人不仅懂得使用植物药,也采用动物药和矿物药。印度医学的理论即认为健康是机体三原质——气、粘液、胆汁相互配合的结果。以后希腊医学的“四体液说”影响了它,使之增加“血液”,成为“四大”学说。

巴比伦和亚述医学 巴比伦和亚述的“占星术”与医学关系密切,他们认为人体的构造符合天体的运行,与中国医学“人体是小宇宙”的观念颇相似。他们认为肝是人体的重要器官,并用于占卜(肝卜),对祭祀用的动物肝观察得极为细致。约在公元前1700年,巴比伦王汉谟拉比制定的《法典》一书已记载了医疗法规,堪称世界上最早的医疗法律。巴比伦时代的医生也有两种:一是靠咒文和祈祷治病的僧侣;另一种则为有实际治病经验的平民。

中国医学 参见中国医学百科全书《中医学》。

古希腊医学 公元前7—6世纪,古希腊人吸收埃及、巴比伦的文化长处,加上自己的创造,其文化、科学已有较大成就,成为罗马帝国以及全欧洲医学建立和发展的始基,直到现在欧洲人所用的医学符号:手杖和蛇,即源于希腊医神阿斯克雷庇亚(Aesclapius),许多古希腊的医学词汇一直沿用至今。公元前5世纪,恩培

多克里(Empedocles,公元前495—前435)提出万物皆由四种元素,即火、空气(风)、水和土(地)组成,也包括人体肌肉、神经和骨等组织。希腊医学的代表人物希波克拉底(Hippocrates,约公元前460—前377),以他为名的著作《希波克拉底文集》是现代研究希腊医学最重要的经典著作。他的学派将四元素论发展成“四体液病理学说”,认为机体的生命决定于四种体液:血、粘液、黄胆汁和黑胆汁。四种元素的各种不同配合是这四种体液的基础,每一种体液又与一定的“气质”相适应,每一个人的气质决定于机体内为优势的某种体液。如血是热的基础,源于心,占优者属多血质。四体液平衡者为健,失调者多病。综上所述,希波克拉底的学术思想带有古希腊朴素的唯物主义和自发的辩证法观点,将机体的生理过程用统一的整体观加以认识,远胜于以后出现的形而上学观点。公元前4世纪以后,希腊医学逐渐衰落,医学中心则转向希腊化的亚历山大利亚。希洛菲利(Herophilus,公元前335—前280)作为亚历山大利亚的医生曾注意过解剖学,药学也取得一定进展。

古罗马医学　古罗马曾是一个中央集权的大帝国,好战的统治者设立军医机构和医务总督职位。古罗马医学的发展与古希腊医学有继承性联系,如罗马最著名的医生盖仑(Galen,约129—200)的原籍就是希腊,并对希波克拉底的著作很有研究。他曾当过角斗士医生以及罗马皇帝的御医,除从事医疗实践外,对解剖学和生理学十分重视,做过猿的实体解剖,证明胃壁、肠壁、动脉壁和子宫壁的分层结构;证明肌肉内有结缔组织和神经分支;区别了动、静脉;研究血液在机体内的部分流动途径,并误认肝为血液循环之中心;证实感觉与神经支配有关;注意到脉搏与动、静脉相关性以及与呼吸间的关系。同时盖仑也十分重视药物治疗,在自己专有的药房内,将大量植物药配制成各种类型的制剂,如丸剂、散剂、硬膏剂、浸剂、煎剂、酊剂、洗剂等,即使至今,仍有将药房制剂称为“盖仑制剂”,可见盖仑对药物配制作出的贡献之大。

中世纪欧洲医学　公元前395年,罗马帝国分裂。于5世纪时,西罗马帝国被异族人(日耳曼人、法兰克人、西哥特人和汪达尔人)灭亡而被分裂成多个王国。从公元6世纪到13、14世纪,欧洲文化进步很慢,称为黑暗时代。东罗马帝国则以拜占庭的名称保存下来。拜占庭文化是希腊、罗马文化的继续,当时已有了医校、医院和药房,他们的医学家多是医学百科全书的编纂者,收集了古代医学中丰富的遗产,并加以系统化。直到15世纪,拜占庭被土耳其所灭亡。

中世纪的欧洲处在经济文化衰退时期,宗教统治了一切,寺院兴盛,神学渗透一切知识领域,医学也由僧侣操纵,形成所谓“寺院医学”,将疾病的治愈归结于“神圣的奇迹”,极大地阻碍了医学的发展。11世纪十字军东征,城市发展,商业旅行扩展了欧洲人的眼界,也刺激了科学的发展。欧洲许多城市相继建立大学,其中最有名的医学院属萨利诺和帕多瓦两所大学,它们受经院哲学的影响最小,以希波克拉底、盖仑和阿维森纳的著作为学习材料。此外,欧洲中世纪流行病猖獗传播,如鼠疫、麻风和梅毒等尤为严重,医生在实践中经严格隔离病人才阻止了它们的蔓延,这就促成了欧洲医院的建立。1347和1370年,欧洲发生鼠疫大流行,迫使威尼斯港口实行卫生检疫,由此导致伦敦、巴黎等地制定和颁布了防止传染病蔓延的法规。

阿拉伯医学　公元8—12世纪,阿拉伯医学的发展十分注目,它在化学、药物学和制备药物的技艺方面取得不少成就。“炼金术”原为变贱金属为贵金属和炼制长生不老药而建立,尽管后者的目的从未达到,但确立了一些化学的基本原则,发现了许多医用化合物,设计了很多实验操作法,如蒸馏、升华、结晶、过滤等,从而大大促进了药物制剂和药房事业的发展。阿拉伯人哲伯(Geber,约720—813)就是当时炼金术的权威,他研制的升汞、硝酸、硝酸银等均被用于医药实践之中。波斯人累塞斯(Rhazes,约860—932)的《万国医典》是一部医学百科全书,曾多年被欧洲采用,他对天花、麻疹病的描述极为细致,且首先将中国汞油膏介绍给欧洲人治病。阿拉伯人阿维森纳(Avicenna,980—1037)是中世纪一位伟大的医生,也是世界医史上杰出的医生之一。他不仅医术出众,还善于著书立传,如《医典》一书不仅收集了古代医学之精华,还对临床诊断(如切脉)、治疗手段,如泥疗、水疗、日光和空气疗法等均作了详细介绍。通过阿拉伯人,中国医学也传入了西方。

近代医学　西方近代医学是指欧洲文艺复兴以后逐渐兴起的医学,可按年代而分为16、17、18和19世纪的欧洲医学。

16世纪欧洲医学　随着资本主义的兴起,首先在意大利形成了资产阶级知识分子,他们敢于向教会思想挑战,反对宗教迷信的束缚,在“我是人,人的一切我应该了解”的口号下,向“神学”统治进行冲击。他们一方面竭力钻研和模仿古希腊文化,另一方面传播新文化,即被后人称为“文艺复兴”。1543年,哥白尼出版《天体运行论》标志“文艺复兴”的开始。

(1) 医学革命:文艺复兴运动助长了医学界怀疑教条和反对权威之风,从而爆发了一场以瑞士的巴拉塞尔萨斯(Paracelsus,1493—1541)为代表的医学革命,表现在公开反对阿维森纳的《医典》以及盖仑和希波克拉底的著作,将他们的著作当众焚毁,并指出人体的生命过程是化学过程,决非为神所主宰。还主张用流行的德语编书和讲演,促使医学易为大众接受,还主张重视实践,反对繁琐的经院哲学。

(2) 人体解剖学的建立:文艺复兴时代的文化将人视为公众所注意的中心,在医学领域中则表现为对人自身构造研究的重视,其中以意大利的达·芬奇(da

Vinci,1452—1519)的革新解剖学为最早,他绘制的700多幅解剖图,不仅精致而优美,且大多准确无误,传至今日还有150余幅。他曾通过向气管内吹气的实验,发现心脏未发生膨胀,于是得出结论:盖仑所谓肺与心相通的观点是错误的。他还仔细检查了心脏的构造与形态,发现了主动脉瓣的活动及其性质,证明瓣膜的功能在于阻止血液返流。

根据直接的观察来写出人体解剖学教科书是由比利时医生维萨里(Vesalius,1514—1564)完成的。他为了解人体结构,曾在夜间到野外去盗窃尸体进行解剖,后又去具有欧洲最好解剖教室的帕丢阿大学任教。1543年他正式发表了《人体的构造》一书,共指出盖仑的错误达200余处,如5叶肝、两块下颌骨等。尽管维萨里也受到当时保守派的指责,但他的学生们仍以不懈的努力发展了解剖学。

(3) 巴累外科地位的提高:中世纪时期,由于手术操作的污秽而使外科受到轻视,一般的外科手术都由理发师进行。法国的巴累(Paré,1510—1590)是理发师外科医生,曾任过军医,在战伤处理中,用软膏代替沸油处理火器伤口,取得良好疗效。他还用结扎法取代烧灼法进行止血,做过异位胎儿倒转术,创制过假手假足,从而提高了外科的地位。他不懂拉丁文,也不信仰天主教,其作品均用本国文字法文写成。

(4) 传染病的新见解:欧洲中世纪以后,传染病广泛流行,夺走了无数人的生命。16世纪伏拉卡斯托罗(Fracastoro,约1483—1553)提出了有关传染病的新见解,认为该病是由一种能繁殖的"粒子"造成的,有三条传染途径。

17世纪欧洲医学　16世纪,尼德兰发生革命,诞生了独立的资产阶级国家荷兰;17世纪,英国推翻了专制王权,建立了资产阶级议会制度。新兴资产阶级为了发展工商业,支持科学技术,提倡宽衣,这些都有进步作用。哲学上培根提出经验主义,提倡观察实验,主张一切知识来自经验主义,并提倡归纳法,他的名言"知识就是力量"激励了后人的探索热情。笛卡尔是唯理论的代表,他重视人的思维能力,同时又把机械论观点运用到对生理问题的研究,对后世的生命科学的发展影响很大。

(1) 生理学的进步:17世纪,量度观念已很普及。最先在医界使用量度手段的是意大利的散克托留斯(Sanctorius,1561—1636),他制作了体温表和脉搏计,还制作了一个形如小屋样的大秤,人可在其中生活、睡眠、运动和进食。他在自己排泄前后,称量自己的体重,如此不厌其烦地进行了30余年之久,从中他发现自己的体重在不排泄时也在减轻,并归于不易觉察的出汗造成,可以说这是对新陈代谢的最早研究。

英国人哈维(Harvey,1578—1657)毕业于帕丢阿大学。在他以前,该大学的解剖学家们曾相继发现并解释了心脏血液循环现象。1553年西班牙学者塞尔维特(Servetus,1509—1553)确认了血液由右心室流入左心室,不经过中隔上的孔而是经过肺循环作"漫长而奇妙的迂回"的观点。哈维最先采用活体解剖的实验方法,发现了血液循环,并于1628年发表了著名的《心血运动论》。他的发现受到当时保守派医生的反对,幸而他是英皇的御医,深得英皇的赞许,才得以推广。哈维的成功发现一方面受当时实验、量度观念的影响;另一方面也是继承了16世纪以来解剖学所取得的成就,尤其是对心脏构造的清晰了解。

(2) 显微镜的应用:17世纪初,显微镜的问世使人们对物体的认识进入到一个新的水平,一些科学家利用显微镜对生物体进行观察,取得了一系列重要发现,如意大利人马尔比基(Malpighi,1628—1694)借助显微镜观察动物组织,发现了毛细血管,还观察了脾、肾等内脏组织的微细结构;荷兰业余科学家雷文虎克(Leeuwenhoek,1632—1723)利用显微镜观察到精子和血细胞,以后又在观察蝌蚪尾巴时发现血细胞流过毛细血管中的情形。他与马尔比基的观察填补了哈维在血液循环学说中留下的空白,证明了血液是如何由动脉进入静脉的情形。但是17世纪时期运用显微镜对生物体的观察还很不深入,真正的人体组织学直到19世纪才获得了飞速发展。

(3) 医学的三个学派:17世纪时期的物理学、化学和生物学都有了进步,医学家极不满意过去的医学学说,出现了一些新学派,主要有:①物理学派,企图以数学来表现生物的机能和运动,把身体比作许多小机器。②化学派,以化学原理解释生理和病理现象,认为疾病的发生是酸性和碱性平衡失调所致,并对所有疾病应用化学原理加以理解和治疗。③活力派,认为生命现象不能受物理或化学现象所支配,而由生命特有的生命力来维持的,并将这种生命力称为活力(anima),疾病的原因在于生命力之减少,其消失就等于死亡,此学派到18世纪时更加盛行。

18世纪欧洲医学　18世纪的欧洲各国已进入了资本主义确立时期,美国独立,法国发生革命,资产阶级在西欧多数国家取得政权,并且向外扩张势力,发展世界贸易。随着商品贸易的刺激,英国的棉纺织业首先发生了技术革命,织布机和纺织机先后发明。1784年瓦特制成改良蒸汽机。机器生产代替手工业生产,这便是产业革命。在哲学史上,这一时期唯物主义的特征是它的机械、形而上学性质,称为"机械唯物主义"。当时的代表人物拉美特里(Lamettrie,1709—1751)是法国机械唯物主义哲学家,也是一个有名的医生,他倾心研究物理学和医学,其最著名的著作是《人是机器》,用机械原理解释人的生理现象。这部书是18世纪战斗性的唯物主义和无神论的著作。卡巴尼斯(Cabanis,1757—1808)是法国医院事业最出色的组织者之

一,1789年发表著作《对巴黎医院的意见》,后被任命为巴黎市医院管理局局长。他也是一位医学理论家,物种变化的拥护者。认为后天获得性可以遗传。他的主要著作《人的肉体和精神的关系》中提出意识主要依赖于人的生理机能内部器官的传动。卡巴尼斯是庸俗唯物主义的前辈,宣称大脑分泌思想,正如肝脏制造胆汁一样,而且还认为自然科学是社会科学的基础,医学和社会学的使命就是要改造社会风尚。

另外,化学史上的一件大事是拉瓦锡(Lavoisier,1743—1794)提出了有关燃烧的理论,把氧定名为Oxygen,这对呼吸生理的研究有很大的促进作用。后来,电又被发现了,使以后生物电的研究成为可能。

(1) 病理解剖学的建立:18世纪的医学家已经解剖了无数具尸体,对人体的正常构造有了清晰的认识,在这基础上,他们就有可能认识到若干异常的构造。意大利病理解剖学家莫干尼(Morgagni,1682—1771)于1761年发表《论疾病的位置和原因》一书,描述了疾病影响下器官的肉眼变化,并且据此对疾病原因作了科学的推测。他把疾病看作是局部损伤,而且认为每一种疾病都有它在某个器官内部相应的病变部位。在他以后医师才开始用"病灶"来解释症状。这种思想对以后整个医学领域的影响极大。

(2) 叩诊的发明:18世纪后半期,奥地利医师奥恩布鲁格(Auenbrugger,1722—1809)在他父亲用手指敲击大酒桶发出响声以猜测桶内储存酒量的启示下,用叩击胸腔的办法以寻找"病灶",经过无数次实践,并进行尸体解剖追踪,创立了应用至今的叩诊法,到了19世纪已被推广应用。奥恩布鲁格的发明与莫干尼的病理解剖学在疾病观上的认识是一致的,他们突破了把疾病看作一组症状的简单认识,从身体内部寻找疾病的结构根源,这无疑是一个进步,但也有其局限性,将疾病的根源只看成是器官局部的损害。

(3) 临床教学的开始:17世纪中叶荷兰的莱顿大学开始实行临床教学,并取消宗教派别的限制,吸收了不少国外学生。18世纪的临床医学教学逐渐兴旺,莱顿大学在医院中设立了教学病床,布尔哈夫(Boerhaave,1668—1738)成了当时世界有名的临床医学家,他充分利用病床教学,在进行尸体解剖之前,尽量给学生提供死者的临床症候以及与病理变化相关的资料,这是以后临床病理讨论会的先驱。

(4) 预防医学的成就:18世纪预防医学的一件大事就是英国医生琴纳(Jenner,1749—1823)发明的牛痘接种法,比16世纪以前中国人采用人痘接种来预防天花则更为安全,他的这个改进增加了广泛接种的安全性,为人类最终消灭天花作出了巨大贡献。18世纪末,随着工业革命兴起,农民大量涌入城市,工作劳累,生活贫困,因而疾患很多。这类问题引起一些人的注意,再加上启蒙运动中传播的博爱思想的影响,一些涉及公共卫生和社会医学方面的问题逐渐被提出。德国人弗兰克(Frank,1745—1821)写成《人类疾病治疗概要》一书,其中就谈到公共卫生和社会医学的很多问题。同时,还有人呼吁改善监狱卫生,取消以残暴方式如脚镣、手铐之类对待精神病患者等主张。然而此类活动还仅限于个人,直至19世纪,才引起政府和社会的重视。

总之,18世纪病理解剖学的建立、牛痘接种的发明、公共卫生和社会医学等问题的提出,对整个医学的发展起了积极的推动作用。

19世纪欧洲医学　19世纪各主要欧洲国家继英法之后,先后爆发资产阶级革命。英国首先完成产业革命。之后,法、德、俄、美等国也相继完成产业革命。资产阶级革命和产业革命的进行,摧毁了封建势力,促进了社会发展和生产关系的变革,使生产力大大提高,这对自然科学的发展起了促进作用。

19世纪,自然科学和技术进步很大。物理学方面有能量守恒和转化定律的提出,光学的进步,显微镜的进一步改良,如复式接物镜(1823)、无色镜片(1830)、油浸装置(1886)等。由于电学的进步,电热器、电气治疗到19世纪后半叶相继出现。化学方面有原子论、元素周期率的提高和人工合成有机物的出现。德国人维勒(Wöhler,1803—1873)于1828年合成尿素,打破了有机物和无机物之间的界限。生物学方面有细胞学说、进化论和遗传定律的提出。1838年德国人施莱登(Schleiden,1804—1881)发现植物细胞,次年施旺(Schwann,1810—1882)发现动物细胞。在众多研究成果中,能量转化定律、进化论及细胞学说被恩格斯称之为19世纪自然科学的三大发现,从而对自然界发生的各种过程间相互联系的认识提高到一个新阶段,开始打破了机械唯物主义形而上学观点的统治,而奠定了辩证唯物主义世界观的基础。

19世纪初期,一些植物药有效成分被先后提取,1959年水杨酸盐类解热镇痛药合成成功。19世纪末阿司匹林精制合成,促进对药物性能和作用的研究,并以临床医学和生理学为基础,以动物实验为手段,形成了实验药理学。

莫干尼病理解剖学的建立以及显微镜的改进,为19世纪中叶德国病理学家魏尔啸(Virchow,1821—1902)"细胞病理学"的诞生奠定了基础。当时发酵工业的发展以及物理学、化学的进步和显微镜的应用,促使细菌学的创立。同时,人们开始应用物理、化学的理论和实验方法研究机体的生命活动,从而逐渐兴起实验生理学。

由于解剖学和细胞病理学的建立,临床医学也特别注意对内脏器官病理变化的研究及其疾病的诊断。随着自然科学各科的进步和发展,如物理学、化学、病理解剖学、细胞病理学、实验生理学,微生物学和实验

药理学等，促使基础医学与临床医学更加紧密地联系，医学教育更接近临床来进行，临床医学各科的知识范围也日益扩大了。

19世纪初期，临床医学的诊断靠的是叩诊和听诊法，此为物理诊断法的基础，至今仍为临床医生所采用。19世纪中叶，体温表问世，且被用于测量体温，以及因物理学发展而创造的照明装置和光学器械，如检眼镜、喉镜、膀胱镜、食管镜、胃镜、支气管镜等器械相继发明和使用。随着19世纪末和20世纪初微生物学和免疫学取得的研究进展，用于疾病诊断的手段更加丰富了。

19世纪中叶，麻醉法、防腐法和无菌法的改进，促进了外科学的发展。19世纪末，体腔外科十分发达，这就使得许多临床专业（如妇科、泌尿科、眼科等）不限于进行内科处置法，对外科手术也给予同样重视，从而扩大了外科领域，提高了外科在临床医学中的地位，使之手术方法日趋复杂和丰富，使用的器械和仪器也更复杂而具先进性。

19世纪的预防医学或保障人类健康的医学已成为立法和行政问题。一些进步的社会实践家开始从事对工人阶层状况的调查，推动了某些卫生设施的实行。受法国和英国工人运动的影响，卫生学、环境卫生学及流行病学的调查工作也起步了，统计学也被用于卫生调查工作之中。英国于1848年设立卫生总务部，规定了一些有关疾病预防的法令。不久英国发生霍乱大流行，死者达6万多人，鉴于新法令的实施，在获得大量的统计资料中显示疾病的传染媒介是饮用水，在采取适当预防方法之后，使其流行得到了控制，这也是历史上在病原菌尚未发现之前，根据预防医学知识探知疾病传播途径而防止疾病流行的成功范例。

卫生学的创始人应该说是德国的彼腾科费尔（Pettenkofer，1818—1901），他运用物理学、化学的研究方法用于卫生学实验研究，如空气、水和土壤对人体的影响；测定大气中CO_2对呼吸功能的意义，并创造了测定空气中CO_2含量的方法；研究了住宅的通气和暖气设备，于1882年发表了《卫生指南》一书。此后，研究职业病的劳动卫生学，研究食品工业的营养和食品卫生学相继诞生，到了19世纪下半叶，学校卫生的研究被人注意。社会卫生学也逐渐形成，旨在研究人民的健康状况、患病率和死亡率，并探讨其致病原因以及与之斗争的方法。

护理工作的历史由来已久，但从事护理工作的人员地位低下，工作条件恶劣，人员素质较差，待遇低。英国的南丁格尔（Nightingale，1820—1910）曾在德国学习护理知识，又在克里米亚战争中率领护士从事过战地救护，1860年她首先创立了护士学校，传授护理知识。提高护理在医学中的地位，逐渐创立了护理学。1864年在瑞士人杜南（Dunant，1828—1910）的倡议下，国际红十字会在日内瓦正式宣告成立。

总之，19世纪随着资产阶级革命和产业革命的成功，极大地推动了自然科学和医学的迅速发展，学科不断涌现，研究成果累累，有些科学成就有力地冲击了18世纪形成的机械唯物主义思想和形而上学的自然观，从而为以后辩证唯物主义的诞生提供了可靠的科学事实和理论基础。

现代医学 20世纪上半叶　医学在经历了16—17世纪的奠基、18世纪的系统分类、19世纪的大发展时期之后，进入20世纪则与现代科学技术紧密结合而创立了现代医学。

19世纪末年微生物学有了辉煌的业绩，到20世纪由于显微镜的改进，使细菌以外的病原微生物被发现了，如1905年肖丁（Schaudinn，1871—1906）发现了梅毒螺旋体，1909年尼柯达（Nicottel，1866—1936）发现虱子传染斑疹伤寒，次年立克次（Ricketts，1871—1910）证明墨西哥斑疹伤寒是由虱子传播的杆状小体引起，尤其不幸的是他竟为此病的研究而丧命，随即将此小体命名为"立克次体"。对于滤过性病毒的发现和研究也是该世纪初期的事。

20世纪上半叶，随着生物化学的发展，对蛋白质、酶和激素的研究均取得了前所未有的新发现，最初是肾上腺素和甲状腺素的分离和合成，以后则有雌性和雄性激素等。1913年始知动物生长需要两种物质，即脂溶性A与水溶性B，后又发现水溶性C；1911年芬克（Funk，1884—1967）开始用维生素一词加以表示，至1920年则分别称之为维生素A、B、C。随着实验研究方法的改进，致病因素不断发现，1916年有人应用反覆涂煤焦油于兔耳而致皮肤癌，开辟了癌症研究的新路；1927年确定胰岛素分泌过多可致血糖降低；1935年发现垂体前叶嗜碱细胞增多可使女子男性化；碘缺乏致甲状腺肿；甲状腺素分泌过多致突眼性甲状腺肿等。这些发现均在动物实验中得到证实。

19世纪末病原微生物被发现，对20世纪开展传染病的防治起了促进作用，治疗学获得了飞速的发展。首先是化学疗法，"606"的制成对梅毒、回归热等螺旋体性疾病有了特效药物；1935年磺胺类抗菌药物问世；40年代青霉素疗效被证实，随后又合成了一系列抗生素，大大地控制了传染病的发生和流行。这些药物的大量生产，促进了临床医学的极大进步，降低了许多疾病的死亡率。

19世纪初心动电流描记器的发明和改进，成为诊断心脏疾病不可缺少的器械。1895年德国自然科学家伦琴（Röntgen，1845—1923）发现了X线，不久就被用之于对骨骼状态的观察。1916年贝克（Beck，1866—1932）藉助铋剂检查肠胃运动，后又被用于其他脏器的检查。1898年居里夫妇将镭分离成功，在20世纪初又被用之于肿瘤的治疗。

20世纪上半叶在医学领域中，形成了一些颇有影响的学术派别，如魏尔啸的细胞病理学说、巴甫洛夫的高级神经活动学说、塞里的应激学说以及心身医学派的精神分析学说等。他们对疾病的发生、发展和防治都形成了一套比较完整的理论体系，对整个医学的发展起了积极的推动作用，然而各学派也都有其片面性，如巴甫洛夫学派重视机体的整体统一，但却过分强调了大脑皮质的主导作用；魏尔啸学派注重了疾病的细胞定位，却忽略了机体的完整性；塞里学说强调了垂体－肾上腺皮质系统的作用，而忽略了神经系统对其的控制等。

20世纪下半叶　近40多年来，对整个医学起重要作用的基础学科，主要是分子生物学、医学遗传学和免疫学。1953年美国人沃森(Watson)和英国人克里克(Crick)提出了DNA分子的双股螺旋结构模型，为分子生物学的发展奠定了基础。医学遗传学早在1865年就由奥地利牧师孟德尔(Mendel,1822—1884)提出了遗传的分离规律和自由组合规律，但一直未被人们重视，直至20世纪才被欧洲生物学家重新提出，称之为孟德尔定律，1906年正式使用"遗传学"这个名称，其后美国人摩尔根(Morgan,1866—1945)提出染色体遗传理论。直至50年代提出遗传物质DNA的双螺旋结构模型，以及近年来对真核细胞分化发育中基因表达调控机制的研究，才使一系列分子遗传学中重大理论问题获得解决，并使其成为现代医学发展的基础。免疫学早在16世纪由我国发明的人痘苗接种可预防天花而被人认识。1789年英国医生琴纳又发明了牛痘苗接种法，从而为预防传染病提出了人工免疫的可能性。19世纪80年代巴斯德减毒菌苗的发明，为实现人体人工免疫奠定了基础。20世纪以来，大量用于预防的疫苗相继研制成功，对许多传染病的预防和控制起到了决定性作用。1945年"免疫耐受现象"被发现；1956年怀特贝奇(Witebeky)建立了多种自身免疫性损伤的动物模型；50年代对胸腺与免疫相关性的认识；60年代对T、B细胞功能的阐明；70年代中期单克隆抗体技术的诞生以及天然耐受现象的发现至细胞选择学说的提出，进而发展到生物机体对"自己"与"非己"的识别，并藉此维持机体稳定性的生物学概念，对整个生物学和医学的发展具有重大影响。

随着基础医学的迅猛发展，临床各科也取得了不少进步，如诊断技术和手段的不断改进、器官移植的成功以及人造器官的诞生等，然而与其他科学，如物理学等的发展相比较，其速度相对还是较缓慢的，人类对自己本身和疾病的认识还远远不够，存在着许多未知数。但是20世纪在基础学科所取得的新成就和建立的许多新技术，已广泛地渗透到医学的各个领域，许多从事生命科学研究的科学家们预言，21世纪将是生命科学的时代，对目前危害人类健康的最大敌人，如癌症、心血管疾病和艾滋病的防治将会有新的突破。

自欧洲文艺复兴以来，人体解剖学和一些动物实验被应用到对医学的解释，使人类对健康与疾病的认识往往建立在生物科学基础上，形成了"生物医学观"，这对近四百年来西方医学所取得的进步有着不可估量的影响。但是，人不仅生存于自然界，属于自然界的人，而且又是生活在不同社会环境之中，是社会的人。人的健康和疾病受到社会或心理因素的极大影响，把人看作机器或一般的生物的时代已经过时了，生物科学的方法显然不能解决人类健康和疾病的全部问题，还得应用辩证唯物主义的方法，着重从社会和心理方面深入研究，这将是今后医学发展的一个必然趋势。著名的世界医史学家西格里斯(Sigerist,1892—1957)早就说过："医学的目的是社会的，医学的目的不仅是治疗疾病，使机体复原，还要使人调整到足以适应周围环境，成为一个有用的社会成员。为了做到这一点，医学常要采用一些科学的方法，但是其最终目的乃是社会的……，增进人类健康无疑是一项社会任务，这就要求政治家、劳资双方、教育工作者和医师等各方人士的协调努力。"希望希格里斯的预言能在21世纪得到实现。

人体解剖学

人体解剖学(human anatomy)是研究人体的形态和结构的科学。研究生命的科学可分为研究形态的形态科学和研究功能的生理科学，人体解剖学属于形态科学之一。其基本任务是探讨和阐明人体器官组织的形态特点、位置毗邻关系、生长发育规律和应用意义等。它是学习研究基础医学和临床医学的基础。

形态科学除解剖学外，还包括细胞学(研究细胞)、组织学(研究各种组织)、胚胎学(研究胚胎发生)和比较解剖学(脊椎动物结构比较研究)等。现今一般的人体解剖学主要凭肉眼观察人体器官的结构，所以也称巨视解剖学或大体解剖学。组织学和胚胎学原先是解剖学的一部分，由于科学的发展和研究方法的进步如显微镜的应用、染色方法的改进，解剖学的研究范围从肉眼观察形态结构扩大到借助显微镜观察细胞、组织结构，从而形成了微视解剖学(包括细胞学和组织学等)，所以组织学和胚胎学等已发展成为一门独立的学科。近年来，电子显微镜、扫描电镜以及激光共聚焦、扫描显微镜等新技术的出现，已可观察细胞微细结构和作细胞三维重建的研究，随着生物化学学科的发展，使形态科学的研究进入了分子生物学水平。形态学的研究越来越深入，越来越多的新学科不断从解剖学中分化出来，但广义上讲还是属于解剖学的范畴。

人体解剖学根据叙述方法的不同，分成系统解剖学与局部解剖学。系统解剖学是按人体各器官系统，如运动系统、内脏学、脉管学、感觉器和神经系统等分

别加以叙述;而局部解剖学是按身体结构部位,由浅及深,对各器官结构的形态及其毗邻进行叙述。此外,由于相应科学的发展,临床学科的要求和研究方法的改进,人体解剖学也在不断发展变化。着重从外科应用的目的来加以叙述者,称为外科解剖学。以分析研究各种运动中有关肌肉和关节的形态者,称为运动解剖学。研究人体表面形态,联系深部结构称为表面解剖学。当外科已能缝合细小血管、神经时,解剖学也相应地发展建立了显微外科解剖学。

各学科的发展是相辅相成的。1895 年伦琴发现 X 线以来,X 线广泛应用于医学影象诊断,随之建立了 X 线解剖学。1969 年美国人亨斯菲尔德(Hounsfield)设计的计算机横断体层摄影装置的诞生和计算机 X 线体层摄影(computed tomography,简称 CT)的临床应用,使医学影象诊断发生重大突破,也促进了断层解剖学的发展。1973 年劳特布(Lauterbur)等人首先报道利用磁共振原理成象的技术。近年来,磁共振成象(magnetic resonance imaging,简称 MRI)作为医学影象诊断的一部分,发展十分迅速。影象诊断学的不断发展,又促进了断层解剖学的深入研究和发展,为临床进行人体连续断层检查和器官的三维重建,提供更可靠的形态依据。

神经解剖学的发展则更为迅速深入,近年来随着生物化学和免疫学等相关学科的不断发展,将神经解剖学的研究又从细胞水平推进到分子研究水平。新技术单独或联合应用,如辣根过氧化物酶、各种荧光素、单纯疱疹病毒株等示踪剂在神经通路追踪的应用,免疫细胞化学法、原位杂交法、神经培养、神经移植等研究,对探讨神经系统的形态结构和功能已获得可喜的进展。在神经元、神经递质和受体等方面的研究,早已突破原来的形态、生理、生化和药理学各学科之间的界限,出现了相互渗透,甚至融为一体的新局面,神经解剖学只是新兴的、综合的神经生物学中的一部分。神经科学的研究趋向多学科综合研究以及面向临床的研究。神经科学将面临大发展的局面。

另外,在结合血流动力学、生物力学、实验动物学以及临床应用等知识来研究人体解剖学,也促使解剖学的研究范围不断扩大,丰硕成果不断涌现。

解剖学的历史是悠久的,早在古代医学中即有人体解剖资料的记载,书中的解剖学名词有的迄今仍在沿用。有关人体结构的认识是逐渐积累的,早期为零星观察和动物解剖资料,直至 15 世纪文艺复兴运动,比利时的医生维萨里(Vesalius,1514—1564),才开创了现代解剖学。他的功绩是根据人的尸体解剖而不是动物来描述人体结构。维萨里是近代人体解剖学的创始人,他具有特殊的才能,做学生时,便秘密地解剖尸体,以他自己的解剖知识完成出版了《人体的构造》经典著作。维萨里摧毁了 Galen 统治达 13 个世纪之久的错误,虽然在当时引起激烈的争论,但他的见解终于获得了普遍的承认。英国的哈维(Harvey,1578—1657)在 1628 年发现了血液循环的原理,确定了血液循环是闭管系统,奠定了现代关于血液循环学说的基础,为生理学的发展开辟了道路。在 17 世纪意大利人马尔比基(Malpighi,1628—1694)采用当时发明的显微镜来研究有机体结构,为微视解剖学或组织学的发展奠定了基础。自此以后的深入研究,使组织学和胚胎学从解剖学中分离出来。也使局部解剖学,外科解剖学,断层解剖学有了进一步发展。原苏联童可夫(Тонков,1872—1954)以个体发生和种系发生的原则来阐明解剖结构,为解剖学作出了很多贡献。

人体解剖学在中国古代医学著作中,大多和生理学、治疗学等结合在一起,没有单独的解剖学。早在春秋战国时代(公元前 6 世纪)《内经》中提到了人体结构。明清时代,1850 年有王清任《医林改错》一书,是近代解剖学的巨著,其中对于脑的说法均符合近代解剖学与生理学。到了清末,欧美医学输入中国,于是有翻译的解剖学书籍。辛亥革命以后,江、浙等省设立医学校,开始解剖尸体进行学习,但教科书、解剖学研究均较少,完全处于自流状态,解剖学发展缓慢,工作人员屈指可数。新中国成立后,冷清局面开始打破,解剖学名词的修订,教科书、专著和专业杂志的出版,科研工作的开展,研究生的培养,使解剖学工作者的人数不断扩大,已经在诸多方面作出了显著的成绩,与世界先进水平缩短了差距。

总之,随着科学的发展,联系功能、化学等研究形态结构(如神经细胞培养联系离子浓度以及电生理变化研究),结合医学实践进行基础理论探讨(如周围神经离断损伤进行神经移植和神经桥接的实验研究),以及运用新技术,如分子杂交,聚合酶链反应(PCR)技术,进行人体结构奥秘的探索,这无疑具有重要理论意义和实用价值。当今展现在解剖学工作者的面前是一个无比广阔的前景,正是我们当代人努力奋斗的方向。

组织学

组织学(histology) 是研究机体微细结构及其相关功能的科学。医学组织学主要研究对象是人体,常应用高等动物作为辅助研究对象,应用多种实验技术和染色方法,在显微镜下观察机体的细胞、组织和器官的微细结构及其与功能之间的关系。

组织(tissue)一词来自法文 tissu,其原意为编织物,此词由法国解剖学家和生理学家比沙(Bichat,1771—1822)首先应用,他认为人体肉眼解剖是由 20 多种不同性质的编织物所组成,这些编织物即组织。德国人梅耶(Mayer)于 1819 年创用组织学 histology 一词,此词由希腊文 histo(组织)和 logos(科学)两字组成,意即研究组织的科学。德国的施莱登(Schleiden,1804—1864)

和施旺(Schwann,1810—1882)于 1838 年、1839 年先后创建细胞学说,提出细胞是动物和植物形态结构和功能活动的基本单位,以细胞为对象的研究发展成细胞学。由于显微镜的改进,生物制片技术和染料化学等的发展,使细胞的研究日趋深入。细胞是组成组织的主要成分,各种组织的形态结构和功能特点与细胞的关系十分密切。组织学包括细胞、组织和器官微细结构及其功能有关的科学。许多学者将人和高等动物的组织归纳为四类:即上皮组织、结缔组织、肌组织和神经组织。组织分类的定义认为一种组织是由起源相同,结构类似和共同行使其功能的细胞组成,但现今发现归类于同一组织的来源不同,其所属细胞的结构与功能也有很大的差异。如属于上皮组织被覆上皮的表皮来自外胚层,内皮和间皮来自中胚层,消化道和下呼吸道上皮则来自内胚层;结缔组织的细胞种类及其结构和功能的差异也很显著;心肌细胞除收缩作用外还有内分泌的功能。因此有关组织的定义还不够严密,四大组织的分类,仅是相对含义,至今仍应用。

20 世纪中期,利用光学原理设计出相差显微镜、暗视野显微镜、偏振光显微镜、荧光显微镜和紫外线显微镜,借助于物理学、化学和免疫学的理论和技术,组织化学方法,特别是酶组织化学方法发展迅速,建立了显微放射自显影和免疫组织化学技术。活细胞观察和组织培养得到显著改进。组织化学和细胞化学法是通过化学反应的原理,研究组织和细胞内某些结构的化学组成,由定位到定量以及功能的关系。显微放射自显影术利用核素为标记物,探讨微放射性物质在细胞内的原位分布以及其代谢途径的动态变化。60 年代以后,免疫组织化学发展很快,能显示蛋白质、多肽等大分子物质的分布,尤其是单克隆抗体技术的成功及标记技术的不断改进和提高,不仅用于基础理论的研究,并用于临床,解决临床实际的诊断。其后用标记抗体处理切片,在荧光显微镜下观察荧光标记抗原抗体结合物。40 年代以后由于电子显微镜的发明和 50 年代生物组织超薄切片技术的应用,细胞形态学的研究深入到亚细胞领域和分子水平。60 年代以来放射自显影、组织化学和免疫组织化学与电镜技术相结合,能在超微结构上探讨其化学成分的组成与变化,更深人了解微细结构与功能的关系。

近年来由于科学技术的发展,特别是激光技术、流体喷射技术、电子学和计算机技术不断应用于组织学的研究,对细胞功能活动中酶的活性和其他各种物质的含量变化进行精确的定位和定量。由于分子生物学特别是原位分子杂交技术的诞生与应用,促使分子水平上的变化与细胞形态的研究紧密地联系起来,加深了对某个脑区或某些细胞功能的认识,尤其随着研究内容的不断深人,当代各学科的研究内容已经相互渗透,组织学与细胞学、遗传学、分子生物学、生理学、生物化学、病理学、分子遗传学、免疫学的关系更为密切。

胚胎学

胚胎学(embryology)是研究个体发生及发育规律的科学。胚胎学是从生殖细胞的发现和受精学说建立起始,进而应用实验方法研究胚胎发育分化的调节与机制而发展起来的。人体胚胎学的研究对象是人体,由于人体材料来源稀少,尤其是实验性的研究,常用动物进行辅助研究。研究人体出生前和出生后的发育过程称为人体发生学。通常将出生前阶段分成两个时期:①胚期,是第 1—8 周的胚胎早期发育阶段,此期胚体外形及各器官系统初具雏形。②胎期,是第 9—40 周发育阶段,此期胎体各器官系统进一步发育成形,有的器官尚表现有一定的功能。出生后人体继续发育成长,经婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期、青春期、青年期、成年期、更年期和老年期。人体胚胎学主要研究出生前阶段,从受精到胎儿娩出约经 40 周。内容包括生殖细胞、受精、卵裂、胚泡形成与植入;胚层与胚盘形成;胎膜与胎盘,胚层分化与胚体形成;胚胎外形建立与各器官系统的形成与演变;胚龄的推算;多胎、联胎及胚胎发育的某些机制等。

17 世纪对胚胎发生有两种学说,一是先成论,认为机体为一小人,早已存于卵子或精子,以后逐渐长大成为人体;另一种是渐成论,否定卵子或精子内存在微小的人体,胚胎是由简单到复杂逐渐生长分化演变而形成的。后根据显微镜下的观察现象否定了先成论,发现胚胎早期有胚层结构,以后由胚层分化形成各种器官。19 世纪德国贝尔(Baer,1792—1876)根据哺乳类多种动物的卵和胚胎发育的系统观察,发表了动物发生学,成为最早系统研究动物胚胎发育的学者,他提出胚层学说与 von Baer 法则,使胚胎学成为一门独立学科。与此同时,细胞学说的提出,使两者相互影响和促进。胚胎是由单个细胞发育而成,这单个细胞是由父系与母系的生殖细胞结合而成的。1880 年希司(His,1863—1934)所著《人体胚胎解剖学》是第一部胚胎学巨著,奠定了人体发育知识的基础,启发当时的胚胎学家深入研究胚胎各个发育阶段的微细形态结构,同时用连续切片的技术做出重塑蜡板,对胚胎学起了推进作用。19 世纪后期与 20 世纪初期,胚胎形态结构的知识已具备了比较完善的轮廓,特别对胚胎发育时的主要形态变化已有比较充分的认识。在这基础上,现代胚胎学家运用实验方法来分析激发和调节胚胎发育的因素,主要在胚胎发育潜能的早期定位、组织物质的分离和生殖周期的激素调节。

在胚胎发育过程中出现外形或内部结构的异常,称先天性畸形,研究先天性畸形的科学称畸形学,它与胚胎学关系密切,当前对致畸因素具有较丰富的知识,

认为致畸因素分成三类：环境因素、遗传因素和综合因素(环境因素和遗传因素共同作用)。当前由于环境污染日趋严重和滥用药物等情况，畸形发生有上升趋势，宜及时作出诊断，终止妊娠保证优生。胚胎学与临床各科关系密切，尤其如小儿外科先天性畸形治疗的工作，使先天性心脏缺损可进行手术治疗。另外对计划生育，控制人口的增长，也引起了普遍的重视，对于妊娠不同阶段采取不同措施干扰胚胎发育，是十分重要的。

70年代以来，人工授精、精子及胚胎冷冻技术、胚胎体外受精及胚胎移植有了很大发展，世界上第一例试管婴儿于1978年7月在英国诞生，以后该技术在世界范围内迅速展开，中国北京医科大学于1987年有2例体外受精与胚胎移植至临床妊娠，分别于1988年3月及5月剖宫诞生，继之湖南、广州等地均有成功事例，对生殖生理的研究有较大的进展。近年来DNA重组技术仍在发展完善中，人类进入操纵和改变遗传物质的新时代，防止不良素质的表达，使人类变得更健康与聪明的日子为期不远。

生理学

生理学(physiology)是生物学的一个分科，是藉助物理学、化学的概念和方法研究生命活动规律的科学。它是一门实验性科学，通过观察和实验了解生命现象的发生、发展、基本功能特点以及它们变化的原理和规律，进而研究它们的内在联系与外界环境变化间的因果关系。已知生命现象至少包括三种基本活动，即新陈代谢、兴奋性与生殖，这些活动是生物体所特有的，可以认为是生命的基本表现。

生理学的发展在形态学之后，当时生理学包括的范围、内容均较广泛。随着科学、技术的发展，生物化学、生物物理学等学科相继从生理学中划分出来成为专门学科，但彼此间仍有很多联系，难以截然分开。形态学是生理学的基础与根本，例如神经生理学就离不开神经解剖学等。生理学必然要涉及到生物的共同基本规律(包括从低等生物到高等生物)，这是认识生命实质的根本。研究生物基本生命特点与规律的科学又称为普通生理学(general physiology)。生物体(或称有机体)是由细胞、组织、器官以及各系统组成。因此，传统上从细胞、器官、整体三个水平来研究生命现象。20世纪前期，生理学主要研究各器官的功能及其调节过程，为器官生理学。此阶段俄国的巴甫洛夫从整体水平研究条件反射。近半个世纪来，由于基础科学和新技术的迅速发展，已深入研究细胞亚微结构的功能，以及细胞内生物分子的各种物理、化学变化与功能的关系，为细胞生理学或分子生理学。

生理学真正地成为一门实验性科学起始于17世纪英国的生理学家哈维(Harvey, 1578—1657)，他指出心脏是循环系统的中心，并证明了血液循环的途径。17、18世纪生理学发展很快，显微镜的发明使意大利人马尔比基(Malpighi)发现了毛细血管是动静脉之间的结构，进一步证明了哈维对循环系统的推论。反射论、条件反射学说也相继建立。19世纪，感觉器官的生理、神经肌肉、神经生理的研究也相继得到发展并取得成果，对20世纪生理学的继续发展有着重要的作用。

中国生理学的研究起始于20世纪20年代，当时仅仅是人体某些正常数据的调查和研究。1925年林可胜对中国生理学的发展起到了推动和组织作用，率先在中国建立生理学实验室，为推动中国现代生理学发展作出了贡献。抗日战争时期，生理学的研究又受到一定的影响。新中国成立后，生理学的教学与研究由于国内大批学院的增设，招生规模的扩大而得到发展。"文化大革命中"，生理学的发展又受到一定的影响，一直到1978年以后，生理学在中国的研究又得到发展。

生物化学

生物化学(biochemistry)即生命的化学，它用化学的原理及方法探讨生命的奥秘，是一门化学与生物学发展出来的学科，但是实际上还常采用物理学、微生物学、免疫学及遗传学等技术来进行研究。

生物化学发展简史 18世纪中叶，德国药剂师舍勒(Scheele, 1742—1786)研究生物体的化学成分，法国化学家拉瓦锡(Lavoisier, 1743—1794)研究体温与呼吸，到德国化学家李比希(Liebig, 1803—1873)证明了食物在体内"燃烧"而使身体发热，奠定了生物化学的基础工作。以后，法国化学家、微生物学家巴斯德(Pasteur, 1822—1895)研究酵母发酵而提出"酵素"，再由德国生理学家屈内(Kühne, 1837—1900)定名为酶，德国化学家费雪(Fischer, 1852—1919)则提出"锁－钥"学说以说明酶的作用机制，并对蛋白质及糖的结构研究作出了很大的贡献，从而在20世纪初引人"生物化学"一词，使生物化学进入了突飞猛进的时代，得到了酶的结晶，阐明了物质代谢途径及能量变化，特别是20世纪50年代以来，多种物质分离，鉴定一些化合物，尤其是大分子化合物的技术快速发展，为研究生物大分子的结构与功能创造了条件，从而使许多生物化学家，更多地迈向分子生物学的研究，为从分子水平上探索生命现象的本质取得许多突出的贡献。

中国的生物化学始于1917年左右，受西方医学的影响，首先在一些医学院校进行生化教学，吴宪在协和医学院做了启动者，不仅培养了一批生化专家，也开展了蛋白质变性、营养生化、免疫化学等方面的研究。新

中国成立以后，中国生化学家相继成功地进行了人工合成牛胰岛素结晶、酵母丙氨酸转移核糖核酸等生物大分子，使中国的生物化学研究逐渐步入了国际先进行列。改革开放以来，生物化学的各个领域几乎都得到了蓬勃发展，并逐渐将一些生化高新技术应用到医学及工农业生产实际中，尤其是基因水平的研究，已在医学及农业领域中取得有价值的成绩。

生物化学的重要内容 (1)生物的物质组成及生物分子：生物体是由一定的物质成分按严格的规律和方式组织而成的。人体约含水55%—67%，蛋白质15%—18%，脂类10%—15%，无机盐3%—4%及糖类1%—2%等，据此，人体的组成除水及无机盐之外，主要是蛋白质、脂类及糖类三大类有机物质。除此三大类之外，还有核酸及多种有生物学活性的小分子化合物，如维生素、激素、氨基酸及其衍生物、肽、核苷酸等。如从分子种类角度分析，人体组成更复杂了。人体内的蛋白质分子，据估计不下10万种，这些蛋白质分子中，极少与其他生物体内相同。每一类生物都各有其一套特有的蛋白质，它们都是些大而复杂的分子。其他大而复杂的分子，还有核酸、糖类、脂类等；它们的分子种类虽然不如蛋白质多，但也是相当可观的。这些大而复杂的分子称为“生物分子”。生物体不仅由各种生物分子组成，也由各种各样有生物学活性的小分子所组成，足见生物体在组成上的多样性和复杂性。

(2) 物质代谢：生物体内有许多化学反应，按一定规律，继续不断地进行着。如果其中一个反应进行过多或过少，都将表现为异常，甚至疾病。

生物体内参加各种化学反应的分子和离子，不仅是生物分子，而更多和更主要的还是小的分子及离子。有人认为，没有小分子及离子的参加，不能移动或移动不便的生物分子便不能产生各种生命攸关的生物化学反应。没有腺苷二磷酸(ADP)及腺苷三磷酸(ATP)这样的小分子作为能量接受、储备、转运及供应的媒介，则体内分解代谢放出的能，将会散发为热而被浪费掉，以致一切生理活动及合成代谢无法进行。再者，如果没有Mg^{2+}、Mn^{2+}、Ca^{2+}、K^{+}等离子的存在，体内许多化学反应也不会发生。凭借各种化学反应，生物体才能将环境中的物质(营养素)及能量加以转变、吸收和利用。营养素进人体内后，总是与体内原有的混合起来，参加化学反应。在合成反应中，作为原料，使体内的各种结构能够生长、发育、修补、替换及繁殖。在分解反应中，主要作为能源物质，经生物氧化作用，放出能量，供生命活动的需要，同时产生废物，经由各排泄途径排出体外，返回环境。这就是生物体与其外环境的物质交换过程，一般称为物质代谢或新陈代谢。

(3) 物质代谢的调节控制：物质代谢中大部分化学反应是在细胞内由酶促完成，而且具有高度自动调节控制能力。这是生物的重要特点之一。一个小小的活细胞内几近300多种酶，催化各种不同的化学反应，互不妨碍，互不干扰，各自有条不紊地以惊人的速度进行着，而且还互相配合。以蛋白质为例，用人工合成，即使有众多高深造诣的化学家，在设备完善的实验室里，也需要数月以至数年，或能合成一种蛋白质。然而在一个活细胞里，在37℃及近于中性的环境中，一个蛋白质分子只需几秒钟，即能合成，而且有成百上千个不相同的蛋白质分子，同时在进行合成，合成的速度和产量能适应生物体的需要。这表明，生物体内的物质代谢有完善的调节控制系统，根据现有的知识，酶的严格特异性，多酶体系及酶分布的区域化等的存在，可能是各种不同代谢能同时在一个细胞内有秩序地进行的一个解释。在调节控制方面，动物体内，除神经体液发挥着重要作用之外，作用物的供应及输送、产物的需要及反馈抑制、基因对酶的合成的调控、酶活性受酶结构的改变及辅助因子的影响等因素，亦不可忽视。

(4) 结构与功能：组成生物体的每一部分都具有其特殊的生理功能。从生物化学的角度，则必须深入探讨细胞、亚细胞结构及生物分子的功能。功能来自结构。要知道一种亚细胞结构的功能，也必须先弄清构成它的生物分子。关于生物分子的结构与其功能有密切关系的知识，已略有所知。例如，细胞内许多有生物催化剂作用的蛋白质——酶，它们的催化活性与其分子的活性中心的结构有着密切关系，同时，其特异性与其作用物的结构密切相关。胞核中脱氧核糖核酸的结构与其在遗传中的作用息息相关。简而言之，DNA中核苷酸排列顺序的不同，表现为遗传中的不同信息，实际是不同的基因。

在生物化学中，有关结构与功能关系的研究，仅仅才开始，尚待研究的问题很多，其中重大的有：亚细胞结构中生物分子间的结合、同类细胞的相互识别，细胞的接触抑制，细胞间的粘合，抗原性、抗原与抗体的作用，激素，神经介质及药物的受体等。

(5) 繁殖的遗传：生物体有别于无生物的另一突出特点是具有繁殖能力及遗传特性。生物化学的发展已经证实，基因只不过是DNA分子中核苷酸残基的种种排列顺序而已。现在DNA分子的结构已不难测得，遗传信息也可以知晓，传递遗传信息过程中的各种核糖核酸也已基本弄清，不但能在分子水平上研究遗传，而且还有可能改变遗传，从而派生出遗传工程学。如果能将所需要的基因提出或合成，再将其转移到体内去，以改变遗传、控制遗传，它将为解除一些疑难疾患作出贡献。

生物物理学

生物物理学(biophysics)是物理学与生物学相结合的一门边缘学科，它应用物理学的理论与方法研究有

机体各层次的结构与功能关系,研究生命物质的物理性质和生命活动的物理过程。换言之,它应用物理学以及物理化学的概念来阐明生物在一定的空间与时间中所发生的有关质量、能量与信息的问题。

无生命物质和有生命物质都同样由原子和分子组成,它们都遵循物质和场的结构与运动的一般规律,这是两者之间的共同性。因此尽管生命现象是自然界中的高级运动形式,由于其中包含着作为其基础的物理与化学等简单运动,因而可以广泛应用物理学的理论与技术研究生命现象,包括生物大分子的结构、物理性质、能量状态,以及在执行功能过程中的瞬时变化与动力学。特别是在近30年来各种光谱、波谱与衍射技术灵敏度与分辨率不断提高,所需样品可少至微升或纳克水平,时间可短达纳秒以至皮秒数量级,为研究活物质的结构与瞬间变化提供了十分有利的条件。这些都说明应用物理学概念与技术研究生物学问题的可能性。

生物物理学的产生也和许多其他学科一样,是由客观需要所决定的,这表现在两个方面。从生物学的发展来看,人们对生命现象的了解需要逐步深入,要求从定性描述进入到定量分析、从现象到本质的理解。自20世纪50年代以来,生命科学的研究已经由过去种系、个体、器官、组织、细胞的水平进入到分子以及量子的水平。与此同时,由于原子核能、超声、激光与各种电磁波的广泛应用,迫切需要了解它们对人体的作用机制及其防护措施,极大地推动了生物物理这门学科的诞生与发展。从物理学方面来看,由于它着眼于自然界中最基本、最普遍的运动规律研究,其在无生命物质的研究中所得到的结果,吸引着人们探讨在有生命对象中应用的可能性,并在探讨过程中不断完善和发展。早在17世纪,英国波义尔(Boyle,1627—1691)与柯丘尔(Kircher)就研究过动物的发光现象。1786年意大利人盖尔文尼(Galvani,1737—1798)研究了肌肉的静电性质。1796年英国杨格(Young)在提出光的波动学说、色觉理论的同时,研究了眼的几何光学性质及心脏的流体动力学作用。德国海姆霍斯(Helmholtz,1821—1894)将能量守恒定律应用于生物系统,认为物质世界包括生命在内都可以归结为运动。他研究了肌肉收缩时热量的产生与神经脉冲的传导速度。1848年德国杜波易斯·雷蒙德(Du Bois-Reymond,1818—1896)研究肌肉神经发现了静息电位与动作电位。伯恩斯坦(Bernstein,1839—1917)测定了动作电位的传导速度等都是具有重要意义的例子。

从生物物理学发展的过程可以看出,物理学中新概念的提出与新技术的建立往往起着特别重要,有时甚至是关键性的作用。例如20世纪初提出的量子论和随后建立的量子力学是20世纪物理学的一项重要成就,而从40年代开始夏丁格(Schrödinger)就提出了生命现象中量子过程的概念,目前已经开创了量子生物学这一生物物理学的分支。技术的作用更为突出。19世纪开始用显微镜,把生命科学的研究推进到细胞水平,各种特殊显微镜技术,如紫外、暗视野、干涉、偏光、相差、荧光以至70年代末的近红外显微术大大改善了这一水平结构的研究。电子显微镜技术又进一步展示了亚显微以至分子水平的研究。X线是1895年伦琴(Röntgen)发现的,不久就应用于医学,而且随着X线衍射规律的发现及技术的发展,建立了对蛋白质和核酸等生物大分子的结构分析,分辨能力越来越高,从而导致整个分子生物学领域的发展。再加上荧光分光光度术、核磁共振技术(NMR)、圆二色(CD)性、中子衍射等多种技术的应用,使分子生物物理这一领域得到了极大的推动,成为整个生物物理学中最引人注意的分支。

到目前为止,生物物理学仍然处于逐渐形成和发展的阶段,还不够成熟。但从近年来世界各国的研究工作来看,大体上可以归纳为以下几个方面:

(1) 分子生物物理:研究生物大分子如核酸与蛋白质的结构,特别是空间结构及其功能过程中的变化;大分子与小分子(以及大分子之间)的相互作用,包括特异相互作用;水在生物体系中的作用;大分子聚集体的结构以及由此而产生的一些物理性质,如半导体性、压电性、有序性、液晶态、流动性等及其在生命过程中的意义。

(2) 量子生物物理:应用量子力学理论深入研究生物分子间作用力的性质及其与结构的关系,能量状态及其转变,小分子(特别是药物与毒物)与大分子相互作用的可能性及其与效应的关系等,是分子生物物理的进一步深入。

(3) 细胞生物物理:研究细胞与细胞器在分子水平上的结构及其物理性质。其中对生物膜的研究已成为研究热点。利用包括人工膜在内的各种体系研究细胞的各种功能,如离子转运、细胞融合、出胞与入胞作用、细胞识别、细胞连接以及细胞分化等基本生物学问题。

(4) 生物组织的物理性质:包括生物组织的力学、流体力学与流变学、弹性力学、电学、磁学、声学性质等。其中关于血液流变学的研究,由于和医学关系密切,近年来受到重视。

(5) 兴奋、收缩与感觉的生物物理:兴奋、收缩与感觉是生命基本过程中的重要功能表现,以往在生理学等有关学科中已经引起重视。近年来由于分子生物学的发展,为从分子水平探讨其物理基础及其精确量创造了有利条件。

(6) 生物控制论:运用控制论的一般理论研究生物体中信息传递、处理过程与自动控制的规律。其中,生物系统分析(例如血压、体温的控制与调节)与神经

控制论是两个主要领域。60年代以来发展起来的现代控制理论,特别是最优控制理论、数字信号处理、系统辨识与参数估计等新理论与新方法已被广泛应用,并在药物治疗、肿瘤的化疗与放疗中得到了应用。

(7) 生物体系的热力学:对生物体系——开放体系用不可逆过程热力学的理论研究其稳定性、动力学以及与进化的关系。近年来耗散结构理论受到了很大重视,是其中一个重要的发展方向。

(8) 外界物理因素对机体的作用:研究光、电离辐射、基本粒子等对机体作用的原初过程,包括能量吸收、传递与转换,活性分子(如激发态、自由基等)的产生与作用机制,以及在产生生物化学变化以前的一系列反应及其防护原理。

医学属于生命科学这一范畴,因此把生物物理学与医学结合起来,对于了解人体在正常与疾病条件下的功能状态和疾病发生发展的机制、疾病的诊断、治疗和预防等方面具有重要意义。

分子生物学

分子生物学(molecular biology)是从分子水平研究生命活动及其规律的科学。它主要研究生物大分子的结构、功能及其相互作用,遗传、变异的分子基础,以及生物膜的结构与功能等方面的问题。核心内容是通过对蛋白质、酶、核酸等生物大分子的结构与功能的研究来探索生命现象的本质。

分子生物学是近40多年来发展起来的一门新兴的、充满活力的学科。由于现代物理、化学的概念和技术向生物学渗透,提供了必要的理论、研究手段和条件,使生物学的研究日益从宏观向微观发展,从现象深入到本质,从结构联系到功能,揭示了一系列生命活动最根本的规律,通过分子生物学的基础研究、基因工程、蛋白质工程等生物技术的兴起,使人类有可能按照自己的意志改造原有的生物品种,创造出新的生物种属。当前生物大分子结构和功能研究发展的前沿已从单个大分子结构的研究转向大分子体系的研究,从晶体结构的研究转向溶液中天然构象及其动态变化的研究。蛋白质与核酸之间的识别和相互作用也已成为当前分子生物学引人瞩目的生长点。除了结构和功能的要素之外,信息要素也至关重要。即信息如何从一代有机体传递到下一代,信息如何转译为独特的生物分子,如何使各种因素相互调节使机体处于稳态等问题也成为研究的"热点"。

医学分子生物学的迅速发展使人们对某些疑难疾病的发生、发展及转归的认识有了前所未有的飞跃。例如由于对遗传物质本质的认识和遗传信息传递规律的发现,使人们对各种遗传病的发病机制有了较为深刻的认识,发现了基因缺陷如缺失、突变等结构异常导致功能异常,逐步开展了对这类"分子病"的基因诊断,防止患有严重遗传病的胎儿出生,达到优生目的,并为基因治疗打下基础。对肿瘤及其发病机制的认识也在不断深化,证实了各类肿瘤细胞从细胞膜至细胞质至细胞核内各层次中生物大分子,尤其是癌基因、抑癌基因及有关蛋白质因子结构和功能的改变在肿瘤发生中的重要作用,从而研制出各种有一定疗效的抗癌药物,以便从根本上控制肿瘤。又如对脂蛋白等大分子结构与功能的研究,使人们从遗传因素、环境因素、代谢过程等多方面对动脉粥样硬化斑块形成和消退机制有了新的认识,从而为目前死亡率最高的疾病之一——心脑血管病的预防、治疗提供了理论指导和依据。由于分子生物学向各学科的渗透,产生了医学分子遗传学、分子免疫学、分子病理学、分子病毒学、分子药理学等次级学科。神经科学、内分泌学、生理学等基础学科借助于分子生物学的理论和方法也使这些学科的研究深入到分子水平。癌分子生物学、老年分子生物学、生殖与发育分子生物学已相继出现。

中国在分子生物学研究的重要领域内曾取得一些世界先进水平的重大成果,如有生物活性的牛胰岛素人工全合成和晶体结构分析,有生物活性的酵母丙氨酸转移核糖核酸人工全合成等。

就医学分子生物学范畴而言,最活跃的前沿领域主要有以下几方面:

(1) 染色体和基因(组)的结构与功能的研究:人类很多重要疾病的易感性和反应性可以最终归结为生物大分子结构与功能的异常,而导致这种异常的根本原因在于信息大分子(核酸)结构改变或表达调控异常或由于外界因素直接改变了某个(些)关键的生物大分子。

(2) 真核基因表达及其调控的研究:人体从胚胎期、婴儿期、儿童期、青春期以至成年、衰老的各个阶段都有其特征性标志,这大多是由于不同基因表达受到整个生命过程中不同时空的调控因素的影响,任何时空调控机制的紊乱有可能导致肿瘤、免疫功能失调、内分泌紊乱等等。这包括在转录、转录后、翻译、翻译后几个水平上DNA结构本身(包括调节序列)及各种蛋白质因子对基因表达的调控,这些都是十分活跃的研究前沿。基因表达的调控与疾病发生的关系是医学分子生物学研究的核心。

(3) 重要蛋白质与多肽体系的结构与功能的研究:在人体正常生命活动中,神经、免疫和内分泌三大调节系统起着重要作用。这些调节作用的分子基础大多是通过具有重要生物活性的蛋白质(酶)或多肽的分泌、传递或作为天然配基与细胞膜上的受体结合导致靶细胞活化而实现的。包括与重要代谢途径或疾病有关的酶、具有重要生物功能的蛋白质体系、重要的神经肽、免疫活性肽、肽类激素、生长因子以及它们相应的

受体蛋白等等。近来蛋白质工程的研究也迅速发展，不仅具有应用价值，也能从理论上揭示蛋白质结构与功能的关系。

(4) 生物膜的结构与功能的研究：生物膜与细胞骨架结构对细胞的识别、运动、信号转输、能量转换、离子通透、物质交换、生长控制等功能起着重要作用。

展望分子生物学的发展前景，可以认为正向着更微观和更宏观的两个方面发展。一方面更深入研究分子内部的结构和功能，另一方面是对生物大分子之间的相互组织所形成的更大体系如核蛋白、糖蛋白等等结构和功能的研究，甚至发展为对亚细胞结构（细胞器）进行深入探讨。分子生物学的产生与发展，对生命科学的影响将是长久而深远的。研究正在深入，学科的交叉和渗透日益广泛，因此分子生物学的前景也将更为壮观。

微生物学

微生物学(microbiology)是研究微生物在一定条件下的形态、结构、生命活动及其规律，研究微生物的进化、分类以及与人类、动植物、自然界相互关系等问题的一门科学。

微生物是存在于自然界中的一类体形微小、构造简单、肉眼看不见的微小生物。它们仍具有一定的形态结构、繁殖快、易变异、营养类型多、适应环境的能力强等特性。在自然界中广泛存在，凡有生命的地方均有微生物的存在。在人类、动物、植物的体表以及与外界相通的腔道，如消化道、呼吸道中，均有多种微生物的寄生。微生物的种类非常庞杂，有细菌、病毒、衣原体、立克次体、支原体、螺旋体、放线菌和真菌等。除了非细胞型的病毒外，均属于原生生物界。按细胞结构、组成等差异，又可分为原核细胞型和真核细胞型两大类。微生物包括：①非细胞型：如病毒，由核酸（DNA或RNA）和蛋白质外壳组成，有的尚有一层脂质包膜。体积微小，能通过除菌滤器，一般不能在光镜下观察到，须用电子显微镜放大数千到数万倍才可见，而且是严格地寄生在易感细胞内以复制方式增殖的微生物。近年来，又发现没有蛋白质外壳，只有裸露核酸的类病毒。②原核细胞型：仅有原始核、无核膜和核仁，不进行有丝分裂，缺乏细胞器。原核细胞型微生物包括细菌、衣原体、立克次体、支原体、螺旋体和放线菌等。③真核细胞型：细胞核的分化程度较高，有核膜、核仁，能进行有丝分裂，胞质内有完整的细胞器，如真菌。

自然界中的微生物不仅种类多、数量大，且所起作用多种多样。大多数对人和动、植物有益，且是必需的。农业方面，我国除应用具有抗病、促进生长和提高肥效等作用的5406放线菌和固氮菌等外，还利用微生物灭虫这一自然现象与害虫作斗争。例如苏芸金杆菌能在一些害虫的肠道生长繁殖，分泌毒素，使害虫死亡。这种细菌对松毛虫、苹果巢蛾、玉米螟等害虫都有良好的杀灭效果。这些微生物杀虫剂对人、畜、农作物安全无害，生物防治已成为一个活跃的研究领域，目前正被广泛利用。总之，目前已开辟了一条以微生物造肥、催长、防病、治病等农业增产的新途径。工业方面，在食品、皮革、纺织、石油、化工、冶金等部门，微生物的应用也越来越广泛。如利用微生物进行石油脱蜡，提供各类低凝固点石油产品，以适应工业及国防上的需要。污水处理方面，利用微生物处理含酚、有机磷及印染废水，收到良好效果。对含氰废水的处理也取得一定进展。如何利用微生物的功能对有害物质进行转化，变害为利，变废为宝，保护和控制自然环境，已日益受到人们的重视。医药工业方面，几乎全部抗生素都是微生物的代谢产物，其中有庆大霉素、青霉素、博来霉素等五十多种抗生素，并找到了中国独有的创新霉素等新型抗生素。近年来，又开展细菌发酵制造多种药品，用于治疗某些疾病。

寄生在人类和动物口、鼻咽部及消化道中的微生物，它们是无害的，有些且尚具有抵抗某些病原微生物的作用；生活在肠道中的微生物能合成人类不可缺少的营养物质——维生素 B_1、维生素 B_2、烟酸、维生素 B_{12}、维生素K等维生素以及多种氨基酸。牛、羊反刍动物的胃，因有分解纤维素的微生物共生，才能消化草料中的纤维素。豆科植物与根瘤菌共生，从而可利用空气中的游离氮作为氮源。

此外，也有一部分微生物能引起人类或动、植物病害。这些具有致病性的微生物称为病原微生物，它们可以造成农作物的病害，例如小麦赤霉病、稻瘟病等。对家畜、家禽引起的疾病有鸡霍乱、鸡瘟、牛炭疽，猪瘟等。某些病原微生物，则能引起人类传染病，如伤寒、菌痢、流感等。有些微生物，在正常情况下不致病，而在特定条件下能引起疾病则称为条件性病原微生物。此外，微生物的破坏性还表现在引起工业产品、农副产品及生活用品的腐蚀、霉烂等。

微生物结构简单、生长繁殖迅速、易于培养以及易突变，使它们成为研究生物学许多基本问题的良好材料，在探讨生命的本质、生命的起源与进化等方面具有重要的作用。

微生物与人类关系非常密切，研究范围日益广泛和深入，因此微生物学又形成一些分支学科。着重于研究微生物学基本问题的有普通微生物学、微生物分类学、微生物生理学、微生物生态学、微生物遗传学等。按研究对象的种类可分为细菌学、病毒学、真菌学等。在应用微生物方面有农业微生物学、工业微生物学、医学微生物学、兽医微生物学、食品微生物学、石油微生物学、海洋微生物学、土壤微生物学。各分支学科的相互配合，相互促进，有利于微生物学的全面、深入发展。

微生物学的发展是在经历了微生物学经验时期、实验微生物学时期及现代微生物学时期逐渐发展起来的。在雷文虎克(Leeuwenhoek,1632—1723)发明显微镜之前时期称为微生物学的经验时期,如16世纪创用人痘接种法等,人痘接种法是中国对预防医学的一大贡献。1676年雷文虎克用自制的、能放大270倍的原始显微镜证实了微生物的存在,并正确地描述了微生物的形态有球形、杆状和螺旋状等,从此开创了实验微生物学时代。1860年以后,法国科学家巴斯德(Pasteur,1822—1895)对微生物的发展作出了卓越的贡献。他阐明了微生物与发酵的关系,否定了生物自生论,证实了传染病的微生物病因,倡用预防接种。他被后人称之为"微生物学之父"。巴斯德早年从事化学研究,当时法国的主要工业——制酒业因酒变酸问题而受到威胁,他应邀进行研究以求解决。在他利用显微镜观察之后,证实了酿酒是酵母菌作用所致,而酒变酸则是另一种微生物(细菌)侵人的结果。要防止酒变质,可将供发酵用的基质先加温至62℃ 30min,然后再加入酵母,从而可避免酒的变质,此法称为巴氏消毒法,后又被广泛应用于牛奶消毒。同时,他也进行了大量实验证实了微生物来自周围环境中的灰尘,从而打破了生物自生论的陈旧观点。英国医生李斯德(Lister,1827—1912)受到巴斯德工作的启发,认为伤口感染可能与微生物有关,他采用了石炭酸消毒手术室空气,并利用加热处理手术用器械,将微生物知识用于医学实践,开创了无菌外科。然而,从病人标本培养出细菌应归功于德国医生郭霍(Koch,1843—1910),他应用固体培养基分离细菌菌落,再增殖获得纯培养的细菌,从而进入了对个别不同菌种进行研究的时代。他所分出的第一个细菌是革兰阳性菌——炭疽杆菌。为了证实该菌确是致病菌,他将细菌注入健康动物,结果引起了同样疾病。然后他又从发病动物体内重新培养出炭疽杆菌。这种从患病机体分离出纯培养细菌,感染健康动物,再分离出同一细菌以证实微生物的致病性称为郭霍定律。在这一工作基础上,很多重要病原菌均先后被发现。

1892年俄国学者伊凡诺夫斯基(Ивановский)将烟草花叶患病的病叶研磨后,经除菌滤器过滤,再滴在正常烟叶上,引起了同样的病变而认为可能是一种毒性物质的作用。后来荷兰人别杰林克(Beijerinck)通过传代试验证实该毒性物质是一种比细菌更小的病毒。1898年在动物中发现了口蹄疫病毒。1900年又分离出对人致病的黄热病毒。此后自1930年以来,电子显微镜、超速离心法、组织培养法、微量化学与生化分析法的先后建立更促进了病毒学的发展。1949年美国安得斯(Enders)等用猴肾细胞分离培养脊髓灰质炎病毒出现病变,获得成功,从而开辟了分离病毒的新途径。1950年以后,很多种病毒得以培养成功,并研究其致病作用与机体免疫应答。除上述细菌、病毒外,还陆续发现了一些有特殊生物学特性的微生物,如立克次体、螺旋体、支原体、衣原体及放线菌。

由于微生物生长快、数量多,遗传物质相对较简单,故在微生物学发展中,利用微生物作为研究工作的生物化学、遗传学与分子生物学也随之有所发展。证明DNA是遗传信息的实验就是通过应用肺炎球菌来完成的。基因工作中所用的限制性内切酶是细菌的代谢产物,质粒与噬菌体都是分子遗传学中的重要载体,前者是存在于细菌染色体外的双股环状DNA结构;后者是寄生于细菌的病毒,微生物学在这些方面也有十分广阔的应用前景。

近几十年来,随着与微生物学有关的各学科的迅速发展及新技术的广泛使用,微生物学也随之得到了迅速的发展。例如从细菌菌体及病毒的形态研究提高到亚微结构水平。对细菌内、外毒素的性质及其作用机制已得到进一步阐明。由于分离技术的改进,1976年美国费城一次退伍军人军团会议时发生肺炎流行,次年就分离出军团菌;同样从病人标本中分离出弯曲菌和类杆菌的阳性率也大为提高。在病毒方面也发现了病死率很高的烈性传染病——拉沙热和马尔堡病毒症等。在人类的一些疾病,如Kuru病则存在朊病毒(prion)。近年来,由于分子遗传学的深入研究,已能将一种生物体基因的DNA片段移植到细菌等中去,这种基因能随细菌的分裂而传代,这种基因工程技术为制备胰岛素、干扰素、疫苗、免疫球蛋白、抗生素等生物制剂开创了新的途径。

医学微生物学今后将加强对病原微生物生物学特性和致病性研究,建立早期、快速和敏感的诊断方法;研制新疫苗和改进现有疫苗,以提高防治效果;加强抗传染免疫的研究,寻找能调动和提高机体防御机制的非特异性和特异性物质;加强遗传工程的研究,除制备医学中供诊断、防治以及研究的制剂外,并能对一些与微生物感染有关的遗传性疾病采取基因疗法,以彻底治愈这类疾病。总之,随着遗传学、生物化学、分子生物学、病理学等学科的不断进展以及各学科间的相互联系、渗透和促进,微生物学与医学微生物学也将不断得到发展。

寄生虫学

寄生虫学(parasitology)是研究寄生虫的生物学(分类地位、形态结构与生活史)、生态学及其与疾病关系的一门科学。医学中着重研究人体寄生虫的形态生活史、致病作用、实验诊断、流行情况与防治原则等内容。与微生物学同样处于生物病原学地位。寄生虫病学则是从医学角度研究寄生虫寄生人体后引起疾病的一门科学,内容包括该病的流行病学、发病原理与病理、临

床表现、诊断、治疗和预防等，目的在于控制和消灭寄生虫病

寄生虫学作为动物学的一个分支发展为一门独立学科始于1860年，但对肉眼能见的寄生虫认识则可追溯到纪元前时代，中国早于西方，如公元前1世纪的《史记》中就有蛲虫的记载，公元217年的《金匮要略》和605年的《诸病源候论》中分别记载了蛔虫(蚘虫)和绦虫(寸白虫)。据考证，远在公元前1401—1122年间殷墟甲骨文中便有疟的字体，在西欧，寄生虫学发展较早的是德国，于19世纪中叶，寄生虫学家多出于德国，如开创日本、美国的寄生虫学家饭岛魁、桂田富士郎和沃德(Ward)、斯泰尔斯(Stiles)等均是德国留学生。德国汉堡热带病研究所驰名全球，德国的Leuckart，Kuchenmeister，Looss等在寄生虫学史上留下英名，中国寄生虫学家洪式闾和何博礼也在该研究所作过研究。

中国近代寄生虫学受到国人注意肇始于五四运动之后，如颜福庆于1919年发表的"萍乡煤矿工人钩虫病感染率及实验预防情况的报告"，但其时中国尚无寄生虫学专业队伍。1928年洪式闾最早创办了浙江省热带病研究所，开展寄生虫病的研究，尔后冯兰洲、陈心陶、姚永政、唐仲璋、吴光、钟惠澜、毛守白等学者在当时艰难条件下，为中国寄生虫学的发展作出不懈的努力。新中国成立后，寄生虫病的防治和研究获得更大的发展，对中国危害最为严重的血吸虫病、疟疾、丝虫病、钩虫病、黑热病等五大寄生虫病展开全面研究，而且培训了大批专业人才，健全基层的防治网络，黑热病与许多省、市的血吸虫病已基本消灭，疟疾和丝虫病也得到明显控制，有症状的钩虫病人已较少见，至于广泛流行的蛔虫病、蛲虫病和局部流行的华支睾吸虫病、并殖吸虫病、囊虫病、包虫病和旋毛虫病等也都引为重视，并积极展开防治与研究。一些机会性致病的寄生虫，如肺孢子虫、隐孢子虫、弓形虫、粪类圆线虫等也有不少的研究，获得显著成果。

寄生虫学的范围，根据动物的分类，包括三大部分：原虫学(protozoology)、蠕虫学(helminthology)和昆虫学(entomology)。原虫和蠕虫均属于寄生性病原体，昆虫包括蜱螨，主要作为寄生虫病或传染病的传播媒介，但有的也可寄生致病，近代还独立分出蜱螨学(acarology)。按照寄生对象的生物界地位与宿主种类，除人体寄生虫学外，还分：畜牧(兽医)寄生虫学(veterinary parasitology)、鱼类寄生虫学(fish parasitology)，以及植物线虫学(plant nematology)。随着当代科学技术的发展和新兴学科的涌现，从50年代发展的实验寄生虫学(experimental parasitology)与其他学科渗透，从寄生虫的超微结构和生理生化、寄生虫感染的免疫与血清学试验、流行病学与数学模型、治疗新药与防治对策等研究都有了很大的进展，促使寄生虫学的研究更加扩大和提高。目前，从亚细胞水平到分子水平的研究、开创了分子寄生虫学(molecular parasitology)的新领域，应用当代最新的分子生物学技术、免疫学技术，深入开展寄生虫的致病、免疫等研究，如单克隆抗体制备、DNA探针应用、基因工程疫苗研制等等，都为寄生虫学的发展起着导向作用，可望获取新的成果。

医学遗传学

医学遗传学(medical genetics)是探索人类疾病与遗传的关系，进而达到控制人类疾病的一门学科。随着医学科学的不断发展，曾经严重危害人类健康的传染性疾病得到了控制，而与遗传有关的疾病(或称为遗传病)则绝对或相对地增加，在中国，仅智能低下就有几千万人，其中绝大多数是由于遗传缺陷造成的，遗传病的种类也多种多样，已明确遗传方式或肯定遗传的疾病就有4 000多种，其实任何疾病的发生都或多或少地受到遗传因素的影响，只是作用大小不同而已。正因如此，医学遗传学已成为现代医学中十分引人注目的学科，也是人类征服诸如癌症、艾滋病等疾病的重要的研究途径。

遗传的研究历史悠久。1865年奥地利牧师孟德尔(Mendel，1822—1884)创立遗传规律，认为生物物种性状的遗传是独立的，受细胞中各种遗传因子决定。但当时未能被科学界接受，到1900年才重新提出，1909年由丹麦遗传学家约翰逊(Johannsen，1851—1927)将遗传因子定名为基因(gene)。以后，摩尔根(Morgan，1866—1945)确认了基因在染色体上的排列，发展了细胞遗传学的基因学说。1927年缪勒(Müller，1890—1967)发现X线能诱发基因突变而开创了基因变异的遗传学研究。

虽然疾病的遗传是早就发现的事实，但早期多限于家系调查，如18世纪中期已有人对多指及白化病进行家系调查。19世纪末期以后，英国加罗德(Garrod)才通过实验研究了尿黑酸病、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症等遗传病，从而提出了先天性代谢缺陷在于某一代谢步骤的酶活力障碍所致，开创了医学遗传学的研究。孟德尔遗传规律的重新提出又进一步推动了医学遗传学的发展。1924年伯恩斯坦(Bernstein)提出ABO血型的遗传规律，奠定了免疫遗传学的基础；1949年鲍林(Pauling)在研究镰形红细胞贫血症时发现了异常血红蛋白分子HbS，由此提出"分子病"的概念，遗传学的研究进入了分子水平。1944年艾弗里(Avery)证明脱氧核糖核酸(DNA)是肺炎球菌转化遗传的分子基础，而1953年沃森(Watson)和克里克(Crick)提出的DNA双螺旋结构模型就进一步说明了遗传物质的复制模式，从而奠定了分子遗传学的基础。

随着重组DNA技术的广泛应用，使医学遗传学的发展更加快速，更为深入，不仅有一大批遗传病的遗传

缺陷得以揭示,为这些疾病的发病机制、临床诊断、症状前诊断、产前诊断、遗传咨询、预防和治疗打下了理论基础,而且也使探索人类的全部基因组组成,揭示人类基因的结构、功能、表达及其调控成为可能。目前,美国和中国等国家都正在积极地实施"人类基因组制图"的研究计划,预计在2000年前后将完成这一研究计划,从此,人类的基因组成就像人体的其他特征一样,可随时调查,并找出其遗传缺陷。随着1991年美国第一例基因治疗疗法用于临床,基因治疗技术不仅在方法上逐步突破,在病例数以及病种方面将不断发展。

20世纪50年代以前,人们对人类染色体的研究进展不大,以后,由于方法上的突破,人类染色体研究有了迅速的发展,对染色体病以及染色体畸变的研究也取得不少进步。近年来,随着分子遗传学的应用,染色体的研究也出现了许多突破;利用DNA探针进行原位杂交而进行染色体基因制图;染色体显微切割技术使人们可以在直观下切割人类染色体,这样就可以有目的地制备人类染色体基因文库、分离疾病基因、筛选探针及研究其在细胞中的表达等。

近年来,遗传病的流行病学研究受到流行病学家的重视,许多遗传病的起源、分布规律、流行特征、与环境的关系得到了充分的认识,并制定了一定的防范措施,例如避免近亲结婚、婚前检查、避免高龄生育均是在遗传病流行病学调查基础上而提出的预防措施。

以上三个方面是医学遗传学近年在分子、细胞以及整体三个水平的研究进展,也构成了医学遗传学的三个主要的分支学科,即医学分子遗传学、医学体细胞与细胞遗传学和遗传流行病学。除此以外,医学遗传学在免疫、肿瘤、生化、辐射、行为等专门领域中也有广泛的进展。

长期以来,对于肿瘤发生的环境说、遗传说之间存在着长期的争论;20世纪80年代,医学遗传学研究中最令人鼓舞的成就之一就是在人的基因组中发现了癌基因和抑癌基因,这两类基因均为细胞调节途径的组成成分,直接通过它们所编码的蛋白质的相互作用,分别对细胞起正负调节作用。一旦发生癌基因或抑癌基因的突变、缺失等遗传学缺陷,则导致细胞分化机制紊乱,形成肿瘤,而突变和缺失的产生正是环境因素作用的结果。这不仅揭示了肿瘤发生的可能机制,也为肿瘤的根治带来了希望,人们有可能改变发生了突变的癌基因,使之恢复正常的生物学活性,也可能利用基因工程技术,向某些细胞中导入抑癌基因,其目的都是抑制肿瘤细胞的形成,促进肿瘤细胞向正常细胞转化,达到治疗目的。由此可见,医学遗传学已在并将继续在肿瘤研究中发挥巨大的作用。

医学遗传学也将为控制人口数量,提高人口素质中发挥积极有效的作用,优生优育是医学遗传学研究的目的之一。在揭示遗传病发生机制的同时,已有数百种遗传病能够得到产前诊断,并通过遗传咨询,降低了遗传病在群体中的发生率,提高人群的整体遗传素质。随着医学遗传学理论和技术的不断发展,它将在促进人类健康方面发挥出越来越大的作用,人们有可能在修复有害基因的同时,有目的地改善、加强、发展有益的基因,使人类在人为的条件下向更优秀的方向"进化"和发展。

医学遗传学也将为治疗疾病带来方法上的突破。利用基因工程技术可以生产人类治疗疾病所必需的生长激素、胰岛素等药物;也可以利用基因导入、基因修补、基因手术的方法向患病细胞或个体导入正常基因或修补缺陷基因或切除有害基因,进而达到治疗包括肿瘤在内的"顽疾"的目的。

医学遗传学也将在司法鉴定如亲子鉴定、犯罪鉴定中起着无可替代的作用。对研究民族起源、发展都有着极为重要的作用。

医学遗传学是一门古老而年青的学科,中国的医学遗传学研究工作正方兴未艾,遗传学知识正得到不断的普及,医学遗传学基础研究正在不断深入和发展,医学遗传学理论和技术在临床上也得到了越来越多的应用,它将为人类的健康、人类的发展起积极的推动作用。

免疫学

免疫学(immunology)是研究自身防御和机体识别异物并与之发生反应的一门基础医学学科。所谓免疫原由拉丁字 immunis 而来,其原意为"免除税收"(exception from charges),也包含有"免于疫患"之意。这门学科在生长、遗传、衰老、感染、肿瘤以及自身免疫病、变态反应性疾病和其他有关疾病的发生上均有重要作用。

免疫学最早是研究抗感染的问题,早在公元10世纪,中国已有利用人痘接种来预防天花的记载,应是对免疫学的贡献。1798年英国的琴纳(Jenner)发明了牛痘接种。19世纪末期巴斯德从鸡霍乱菌的陈旧培养物不使鸡发病的事实而提出接种减毒微生物,可达到"免疫"目的。1890年柏林郭霍研究所的德国人贝林(Behring, 1854—1917)和日本人北里柴三郎(1853—1931)共同证明破伤风和白喉杆菌免疫的动物血清中存在抗菌的因子,能中和细菌毒素,从而开展了对抗体的研究。而俄国人梅契尼可夫(Мечников, 1845—1916)观察到吞噬细胞消除细菌的作用,从而开展了细胞免疫的研究。由于发现抗体能促进吞噬,说明体液免疫与细胞免疫之间关系密切。

自20世纪60年代后,免疫学有了迅猛的发展,已冲出了抗感染免疫的范畴,而涉及许多非感染性的问

题。它既有其本身的基础理论，又牵涉到许多实际问题，如移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫、生殖免疫等。临床上有不少疾病可以应用免疫学的基础理论来理解，免疫学已渗透到临床各学科中。免疫学学科本身既有其特有的研究方法，又吸收了细胞生物学、生物化学、生物物理学、分子生物学等学科的方法，为其进一步发展创造了条件。它既是一门边缘学科，也是一门前沿性学科，能带动和推进其他学科的发展。

现代免疫学经过30余年的发展已形成了一个独立的学科，并且建立了许多分科，其中免疫生物学、免疫遗传学和分子免疫学的研究对生物学科的发展起着重要的推动作用。免疫学和医学的相互渗透，形成了免疫病理学、免疫药理学、免疫毒理学、心理神经免疫学、生殖免疫学、移植免疫学、肿瘤免疫学以及临床免疫学等分科。这些学科的研究对解决当代医学所面临的重大问题，诸如器官移植、生育控制、延缓衰老以及对肿瘤、传染病、免疫性疾病的发病机制和防治都有重要意义。

免疫生物学研究的主要内容包括：①机体免疫系统的种系发生与个体发生。②免疫细胞的起源、分化、特征和功能。③淋巴细胞的识别、活化和效应机制。④免疫应答的调控，细胞和体液因素的调节等。其中关于T淋巴细胞的研究是当前免疫生物学中最为活跃的领域。各种细胞因子功能的研究，更使这一领域中的研究深化，很多悬而未决的问题得到理解。

对于免疫遗传学的研究同样也取得很大的进展，表现在几个方面：①遗传对免疫应答的控制。②主要组织相容性复合体(MHC)及其基因产物的研究。③免疫球蛋白遗传标志及其基因结构。④补体分子的遗传控制及其基因研究。⑤人类血型的免疫遗传研究等。

就分子免疫学而言，免疫球蛋白(Ig)的分子结构和抗体多样性的遗传研究早于T细胞受体的发现。了解了Ig形成时编码基因的装配过程，就不难理解抗体的多样性。而DNA技术上的发展对阐明Ig遗传有重大贡献。Ig免疫化学研究的进展使Ig肽链分子结构及其氨基酸顺序得以阐明。也进一步了解到Ig分子的三维结构。目前对Ig的分子结构、理化性质、生物学功能等问题均已获得解决。其分子遗传控制研究亦有较大进展，为Ig的基因工程研究开拓了更为广阔的前景。

免疫病理学中涉及移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫病以及变态反应性疾病中的理论和实际问题。其中关于组织相容性抗原的研究加深了对于移植后排斥反应的了解，也使组织配型成为可能，为器官移植选择可靠的供体创造了条件。肿瘤免疫中因存在问题较多，对于癌症发生与转移的免疫学机制的了解还很不够，至于如何进行有效的免疫治疗尚属空白，急待解决。同样，对于自身免疫性疾病的发生机制也是知之不多，须作深入研究。

病理学

病理学(pathology)是研究疾病的原因、发生发展规律及其发展过程中机体的形态、代谢和功能变化的一门科学。其根本的任务是探讨疾病的机制和本质，为预防和治疗疾病提供理论根据。

现代病理学是医学科学中的一门重要学科，是联系基础医学和临床医学的桥梁，它促使和协助临床得以正确地认识疾病，处理和防治疾病，从而很大程度地促进了临床医学的发展。但是，现代病理学本身也是建立在其他医学基础科学和自然科学的基础上的，例如，人体解剖学、组织学、胚胎学、生理学、生物化学、分子生物学和免疫学等，与病因有关的微生物学、寄生虫学、病毒学和作为传染媒介的有关昆虫学，以及有关各种物理因素和化学物质，如机械力、光、电、辐射线、高热和低温，以及烈性化学物质(包括动物分泌的毒素和各种化学制剂)等知识。此外，临床医学不断地对病理学提出新的任务和要求，又促使病理学的进一步发展。由此可见，病理学是随着生物学、医学中各学科和其他自然科学技术的发展而不断发展的。

病理学发展简史 这和人们对疾病的理论性解释是分不开的。从远古到现代，随着科学发展的进程，病理学的发展大致可分为以下四个阶段。

(1) 来源于古代哲学的病理学说：古希腊名医希波克拉底(Hippocrates，约公元前460—前377)提出液体病理学说，认为外界因素促使人体内四种基本液体(血液、粘液、黄胆汁、黑胆汁)发生质和量的某种改变，形成四液之间的比例失衡而引起疾病。这是根据当时希腊人认为四素(水、土、气、火)为自然界万物共性而加以附会的。

随着人体解剖学和生理学的发展，病理学的建立有了良好的开端。值得提出的是比利时医生维萨里(Vesalius，1514—1564)于1543年写成《人体的构造》一书，英国的哈维(Harvey，1578—1657)于1628年发表了血液循环的论著。这为以后病理解剖学的诞生准备了必要的条件。

(2) 病理解剖学的兴起：1761年，意大利临床医学家莫干尼(Morgagni，1682—1771)发表了《疾病的部位和原因》一书。此书系根据作者一生所经历过的约700例病人的尸检记录和临床症状的对照而写成的，认为疾病常在一定的器官形成相应的病变，并作了较为精确的描述，从而创始了器官病理学说，此后，病理解剖学即作为一门专门的科学而不断丰富其内容。18世纪后期，到19世纪，奥地利病理学家罗基坦斯基(Rokitansky，1804—1878)根据大量的尸体解剖材料(据说他亲自解剖了30 000例尸检)，对病理形态作了详细

的描述。

(3) 细胞病理学的建立：从19世纪显微镜的出现，使人类对客观事物的观察进入了微观世界。用显微镜观察植物和动物的组织结构，导致科学史上伟大发现之一，在此基础上，很快建立了有各自构造特点的器官组织学，为细胞病理学的产生准备了条件。

1858年，德国病理学家魏尔啸(Virchow，1821—1902)根据对大量尸体解剖材料的显微镜观察，描述了病变部位的细胞和组织结构的各种变化，提出了细胞病理学的理论，认为细胞的改变和细胞的功能障碍是一切疾病的基础，并指出了形态学改变与疾病过程和临床表现之间的关系。细胞病理学的问世，对近百余年来病理解剖学和临床医学的发展，作出了具有历史意义的贡献。它对许多基本病变的描述，至今仍在沿用。但细胞病理学过于强调了疾病的局部定位，认为“所有疾病都是局部的”，“除局部疾病之外，没有别的疾病”，主张疾病的本质就是局部的细胞变化。这都是形而上学的观点，对病理学的发展带来了不利的影响。

此后，随着组织切片技术和染色方法的改进，对病理组织学的认识不断提高和丰富。直至20世纪20年代，对许多病变的组织、细胞形态已基本上认识。德国病理学者，总结大量病理材料，结合世界文献资料，编写了一套《病理解剖学和病理组织学丛书》，当时堪称为病理学百科全书，极大地丰富了以形态变化为基础的病理学内容。

现代病理学的发展 随着现代科学技术的发展，病理学的研究方法和手段也日趋进步。特别是近几十年来，物理、化学和其他生物科学的发展，促使生物化学、免疫学、遗传学等学科向病理学渗透。与此同时，20世纪40年代电子显微镜的问世，把生物结构的研究从细胞学水平提高到亚细胞水平。这样就使病理学向更深、更广、更高的水平发展，从而在病理学这个范畴内出现了一些新的领域或分支。对病理学发展起重大促进作用的主要有以下几方面。

(1) 组织化学和细胞化学：把组织或细胞的染色技术与化学反应相结合，以揭示细胞内各种物质的特殊性。除能显示细胞内一般的化学成分外，还能显示细胞内许多特殊的酶，如酸性磷酸酶、碱性磷酸酶、琥珀酸脱氢酶、腺苷三磷酸酶及过氧化物酶等，对揭示疾病时细胞的代谢和功能状态具有一定意义。随着组织化学技术的发展，它在病理学中的意义也日趋广泛。

(2) 免疫病理学：免疫学与病理学结合，用免疫学的基本理论和方法来阐述许多疾病的病因及发病机制，形成了免疫病理学。如变态反应、免疫缺陷症、自身免疫性疾病、组织和器官移植免疫及肿瘤免疫等，都是免疫病理学的重要内容。

(3) 遗传病理学：遗传与人体疾病的关系，主要从染色体畸变和基因突变进行探讨。已知染色体是遗传的物质基础，其化学成分主要是脱氧核糖核酸(DNA)。随着染色体研究方法的发展，认识到性染色体或常染色体畸变，可以引起某些疾病，这对某些疾病病因的研究扩大了视野。同样，基因(决定遗传特征的物质基础)突变与人体某些疾病也有密切关系。这些都是遗传病理学的重要课题。

(4) 分子病理学：随着电镜技术的发展和电镜分辨率的提高，目前已能把亚细胞结构与细胞化学相结合，使结构与功能相互印证，在原位显示亚细胞结构的某些化学物质的分布、含量、贮存、转变和利用的机制，从而把病理学研究提高到分子水平，形成了分子病理学。这是病理学中日益发展的一个新领域。

在中国，现代病理学是在20世纪20年代前后由胡正详、梁伯强、谷镜汧、侯宝璋和林振纲等，从德国、美国引进和发展起来的，他们在各自的教学单位培养了为数不多的病理工作者。自30年代到新中国成立之初，病理学工作略有发展，但病理尸体解剖除个别单位外一般甚少开展，手术切除的病理标本也不多，实验研究就更少。新中国成立后，随着医学教育的蓬勃发展，在当时急需病理学专门人才的情况下，胡正详在秦光煜、刘永的协助下，根据数十年积累的中国病理材料，于1951年编写出版了具有中国特点的、在当时已具有国际水平的《病理学》。这是中国以自己的材料为主要内容的第一部病理学巨著，它在培养中国病理工作者方面起了巨大作用。几所医学院校举办了多届病理学师资班，使病理学工作者成倍地增加，从而病理工作也有了很大发展。尸体解剖和活体组织检查也有了显著的增长，这些材料对培养病理专业人材和开展病理学研究起了重要作用。同时，也在一定程度上促进了医疗质量的提高。

病理学研究也随着病理工作的深入发展而开展起来，从广度和深度上均不断有所提高。为了交流病理工作经验和科研成果，于1955年创刊《中华病理学杂志》。近40年来，中国病理工作者，对一些危害群众健康的地方病(如血吸虫病、肺吸虫病、克山病、大骨节病等)、传染病(如结核病、病毒性肝炎、乙型脑炎、钩端螺旋体病、流行性出血热等)、动脉粥样硬化、冠心病、慢性支气管炎以及常见恶性肿瘤的病理学研究，都取得了不同程度的成果。特别值得提出的是，对血吸虫病和克山病等的研究，成绩显著，对其病因、疾病发展过程及基本病变均有了较深入的认识；通过大量病理切片的乙型肝炎表面抗原地衣红染色和免疫酶标组织化学检查，肯定了肝硬化和肝细胞癌的发生与乙型病毒性肝炎有非常密切的关系；慢性支气管炎的研究，对其病因、病理形态学及发生、发展规律，基本上有了较全面而深入的认识；一些常见的恶性肿瘤如宫颈癌、鼻咽癌、肝癌、胃癌、食管癌、膀胱癌等的研究，也取得了良好成果。尤其是食管癌的研究，在病因学、病理形态

学、早期细胞学诊断等方面，取得了具有国际水平的成果。鼻咽癌的研究，发现不同的组织类型往往具有不同的主要临床表现，而且其发生可能与EB病毒有一定的关系，为高发区人群的血清学普查，提供了理论依据。

近年来，在普遍应用常规的组织学方法进行病理学研究外，电子显微镜、组织化学、免疫组织化学、放射自显影及细胞和组织培养、单克隆抗体、原位分子杂交、体视学等技术，也已日益广泛地应用到病理学研究和病理诊断工作中，这对病理学的发展已经起到重要作用。

病理生理学

病理生理学(pathophysiology)是一门探讨患病机体生命活动规律的学科，其任务是研究疾病发生、发展和转归的规律，阐明疾病过程中机体的功能和代谢的动态变化及其机制，为疾病的防治提供实验依据和理论基础。疾病的发生发展十分复杂，但可概括为各种疾病的普遍规律和每一种疾病的特殊规律。病理生理学作为基础医学学科之一，着重研究不同疾病中的共同变化，即疾病中的基本病理过程，如缺氧、水肿、脱水、酸碱平衡紊乱、炎症、肿瘤、发热、休克、弥散性血管内凝血、应激、缺血和再灌注损伤、多器官功能衰竭和免疫性损害等，以及在各系统疾病中心力衰竭、呼吸衰竭、肾功能衰竭和黄疸等共性问题。

在医学发展中，病理生理学是一门新兴的学科，是科学和实践发展的需要而从病理学中分出来的基础医学。19世纪的德国病理学家魏尔啸(Virchow，1821—1902)创立了细胞病理学说(1858)，这是首先企图科学解释疾病本质的病理学理论，对医学的发展起到了促进作用。但是随着科学的发展，人们逐渐认识到仅仅用尸体解剖的形态学观察，不足以对疾病本质有全面的认识，还必须了解患病机体的功能和代谢的动态变化及其发生机制。法国的伯尔纳(Bernard，1813—1878)首创以研究活的机体的疾病为要旨的实验病理学，使是病理生理学的雏形。它的产生揭示了各种临床表现与体内变化的内在联系，阐明疾病发生的机制和规律，将疾病本质的看法提高到理性认识阶段。目前许多国家，进行了大量的病理生理学方面研究，有不少病理生理学专著和大型参考书，但在医学院校尚未设立相应的教学机构，有关病理生理学内容在有关的临床和基础医学课程中讲授。

1949年前，中国的医学教学中也没有独立的病理生理学这门学科，一些有关的内容往往由内科学或生理学中讲授，仅有少数学者在实验医学范围内做了些先驱性研究。1954年开始在全国医学院校建立病理生理学教研室，使病理生理学得到很快的发展。

病理生理学是实验医学科学之一，它的主要研究方法是在动物身上复制与人类疾病相似的疾病模型，借以研究病因学和发病学的规律，以及实验性治疗及其机制。近年来，病理生理学研究向着宏观和微观两方面发展，除了继续探讨疾病时整体中发生发展的规律外，并向着体内分子水平变化和发生机制研究，在肿瘤、休克、微循环障碍、炎症、缺氧、免疫病理、放射损伤和心血管、地方病等方面的研究取得了巨大的成就。

药理学

药理学(pharmacology)是研究药物等化学物质与机体或病原微生物等相互作用的科学，为临床防治疾病、合理用药提供基本理论。

当药物进入机体或与病原体接触时，就有机体(病原体)与药物间的相互作用，一方面药物影响机体或机体内的病原体，从而表现出各种作用，如降低血压、兴奋呼吸、镇静、催眠、利尿、退热、止痛、消炎、杀虫(或驱虫)等。另一方面机体也不断作用于药物，使之发生位置上(吸收、分布和排泄)和结构上的变化，因而失去(或改变)作用或排出体外。

中国医药学已有数千年历史，对防治疾病作出了重大贡献。最早的药物学著作《神农本草经》是公元1世纪前后写成的。唐朝的《新修本草》是中国第一部药典。明朝李时珍写的《本草纲目》已成为世界重要药学文献之一。但通过动物实验研究药物的作用始于19世纪中叶被称为现代药理学之父的德国人施米德伯格(Schmiedeberg)。这是由于19世纪初生理学理论和技术的发展导致对机体正常功能有了深入了解。化学的突破使研究对象从成分复杂的粗制剂变为化学纯品(如从阿片提出吗啡，从马钱子分离出士的宁等)。近些年来，电生理和生物化学方法和理论的进展，促进了药物作用机制的研究，使对药理作用的认识从器官水平、细胞水平，深入到了分子水平。可见，基础科学的发展，促进了药理学的进展。但以药物为工具，通过体内代谢和分子水平的药理作用机制的研究，已发现了很多新的事实，如乙酰辅酶A、细胞色素P-450和各种受体等，丰富了生物学、生理学、生物化学、遗传学、内分泌学和免疫学等基础科学。这些学科与药理学的相互渗透，使原来存在的界限正在消失，并已衍生出很多药理学分支，如分子药理学、免疫药理学、药理遗传学、环境药理学、发育药理学、围生期药理学、生化药理学与临床药理学等。

分子药理学用分子生物学的理论和技术来研究药物-机体间的相互作用，从而在分子水平上说明药物功能及机体处理药物的原理。近年来受体、酶在药物作用理论中有了很大的发展，从而阐明了不少药物化学结构与其生物活性的关系，并筛选出不少新药。

免疫药理学是研究药物调节免疫应答的学科，具体范围有以下几方面：①研究药物对免疫过程的抑制或刺激(免疫调节)作用。②利用免疫效应物(如抗体)以控制免疫应答(免疫治疗)。③利用免疫机制作为分析检定药物和激素的手段(免疫测定)。④大力寻找对免疫过程不同环节上有选择作用的调节剂。分子免疫学的成果也正引入药理学，如单克隆抗体技术的发展，对提高药物的疗效或减轻药物的毒性作用都有着重要意义。

临床药理学是从50年代迅速发展起来的、直接研究药物与人体相互作用及其规律的另一药理学分支。它包括：①新药药效学与毒性研究。②药代动力学与生物可用度研究。③临床试用研究。④影响药物作用因素与药物相互作用研究。新药的临床药理要分四个阶段。第一阶段：一般以健康志愿者为对象，也包括少数病人，主要进行人体内药代动力学研究，同时观察治疗剂量的疗效和可能发生的不良反应。第二阶段是对新药疗效与不良反应进行临床评价。第三阶段为第二阶段的扩大，在较大范围内对新药进行评价，一般需积累数百例病人用药的经验，以便确立疗效、安全性及发现常见的不良反应。第四阶段为治疗监察，指新药被批准生产，投放市场后对广大用药者进行有关疗效和毒副作用的监察措施，最后作出是否具有发展价值的评价。

遗传药理学是研究遗传因素造成机体对药物反应性改变的学科。少数人对药物产生特异质反应是遗传药理学主要研究的内容之一。特异质反应按反应机制包括：①由先天性药物代谢障碍引起的毒性反应。②对药物敏感性的增高。③异常的药物效应。④对药物的反应性降低。⑤不正常的药物分布等。

除此之外，还有围生期药理学和环境药理学等分支。围生期药理学主要研究围生期药物治疗对胎儿、新生儿和母亲的药理作用、临床效果、不良反应以及药物在母亲－胎盘－胎儿单位和新生儿体内的生物转运过程。环境药理学是研究空气、水和土壤中的化学物质及其在环境中的转化产物对人的毒性作用途径和中毒机制的学科。这些化学物质包括农用药品和化学肥料，以及工业废水、废气和其他空气污染物，他们可能被机体吸收，可能有药理活性或特异性毒性，也可能有较广泛的不良作用，很多有潜在危险性。最引人关心的是他们可能有致癌和致突变作用。

尸体解剖

尸体解剖或尸体解剖检查(autopsy)是对人死后检查体表和内脏病理改变，以研究疾病性质和死亡原因的一种病理检验，通常所称的尸检，主要是指病理尸检和法医尸检。病理尸检的对象主要是住院死亡的病人。其目的是检查体内发生的形态改变，结合生前临床表现和实验室检查结果，以获得确切的病理学诊断。法医尸检的对象主要是涉及法律纠纷必须剖检的尸体。

尸检的内容，通常包括：①体表和内脏肉眼观察的改变。②切片检查器官的组织学改变。③必要的辅助检查，如检查病原微生物和血清反应以及病变组织和体液的化学检查。近几十年来，病理学的研究方法和技术日趋进步，尸检脏器组织已经为组织化学、免疫病理学、遗传病理学以及分子病理学的检查和研究，提供宝贵而不可替代的标本来源。同时也极大地丰富了尸检工作的内容，提高了尸检诊断的质量和精确性。

尸检工作的作用和意义在于尸检不仅对临床实践有重要意义，也对发展医学科学起十分重要的作用：①验证临床诊断是否正确，有利于总结医疗经验，提高临床诊疗水平。②可查明无明确病史或猝死病人的死因。③通过尸检发现或认识由于使用药物引起的各种医源性疾病。④发现一些新的疾病和医疗实践中的新问题。⑤了解疾病在不同年代的流行病学情况，为研究防治某些疾病提供依据。⑥为开展科学研究积累和提供丰富的资料。

按照《解剖尸体规则》，病理尸检限于教学、医疗、医学科学研究和医疗预防机构的病理科(室)施行。凡死因不清楚者，有科学研究价值者，疑似职业中毒、烈性传染病或集体中毒死亡者，都要积极争取尸检。尸检前应了解死者的病史，注意有无气胸、空气栓塞、严重感染、先天性心脏病、中毒等，以便根据不同情况作好准备，进行必要的检查。

体表检查和切开：注意身长、体重和死征，有无外伤、出血等。作完全尸检时，可沿颈胸腹前正中线或"T"字形切开皮肤，并向两侧翻开，而后在肋骨的软骨与骨交界处切断肋骨，取掉胸骨，依次暴露胸腹腔。注意胸、腹腔有无积液，胸、腹膜有无粘连。疑有气胸或气腹时，须在切开胸、腹腔前加水于皮下，穿刺胸、腹腔，检查有无气泡冒出。疑有空气栓塞时，开胸腔后要立即钳紧连接心脏的各大血管，将心包灌满水后穿刺右心室或肺动脉根部，检查有无气泡冒出。

不论采取什么方式切开皮肤，都要注意尽量保护尸体外形，特别是颜面和四肢外露部分的皮肤，以便做完尸检后能整复外形。

内脏的检查：取胸腹腔内脏，可根据不同情况采取不同方式，可将各内脏脏器分别取出，也可先保持各脏器的连系，一并取出后再各个分开检查。后一种方法便于检查各脏器的连系，便于检查各脏器血管的病变，且取出后可以及早检查颅脑和整复尸体，优点较多。

脏器联合取出法：自下颌骨中线切开皮肤及软组织，直至耻骨联合上缘，以刀尖伸入咽部，取出舌和咽部器官，再向下伸延。拉着咽部器官，切断锁骨下动静

脉和臂神经丛。然后抓紧气管和食管向下拉，就可将颈部器官和胸腔器官与后面的软组织分离。如无检查咽、喉的必要，可在颈部横断气管和食管，再如上述抓紧气管和食管向下拉。在分离了颈部、胸部器官与其后软组织的联系之后，即可于横膈上方切断主动脉、腔静脉和食管，以后就可将颈部和胸部器官一齐取出。切开腹壁，暴露并检查腹腔之后，翻开大网膜，将左侧肠向右翻转，于十二指肠空肠曲切断空肠上端。一手拉肠向外，一手由上面下依次将各段肠与肠系膜相连处切断，直至直肠。将直肠截断，就可将分离的小肠和大肠取出。

沿横膈外缘附着胸壁处切断横膈。然后切断髂动静脉、膀胱颈、阴道，将腹部器官向左向下拉。将腹主动脉后的疏松组织分离，就可把各器官联合取出。

检查各个脏器时都要先检查与其连系的动静脉，分离后检查脏器的重量、大小，硬度、色泽以及表面和切面上固有结构的改变。切开器官时，应沿其血管或管道作最大切面，各切面应平行。

一般可按下列次序检查各脏器：

(1) 心：沿血流方向，依次剪开检查腔静脉、右心房、右心耳、右房室孔、右心室、肺动脉，然后再依次剪开检查肺静脉、左心房、左房室孔、左心室、主动脉。注意瓣孔大小、瓣膜质地和心肌厚薄等。凡疑有先天性心脏病时，必须先保持心肺的联系，待检查各大血管后才可切开。

(2) 颈部器官及肺：剪开检查咽和食管后，再依次剪开喉、气管、支气管，由肺门向外切开肺，注意有无硬块。切开肺内中、小支气管分支，检查是否扩张或阻塞。检查颈部的动静脉后，分离和纵切甲状腺，检查有无结节或囊肿等。

(3) 肾上腺及泌尿器官：先剪开检查下腔静脉、腹主动脉及其分支。取出肾上腺，沿肾外侧凸缘向肾门切开肾，检查肾盂、肾盏大小和肾皮质、髓质颜色、厚度，表面是否光滑。剪开输尿管、膀胱，检查有无扩张或阻塞。

(4) 脾：检查脾动脉后，由脾外凸缘向脾门切开，检查脾小体大小、刮出物多少和浓稠否。

(5) 胃、十二指肠和肝、胰、胆囊：由贲门沿胃大弯向下剪至十二指肠，注意各处粘膜面是否有溃疡，壁有无增厚，幽门是否狭窄和内容物性状。剪开胆囊、胆总管和肝管，检查有无异物和扩张。将胰切多个横切面检查，肝则自右至左作几个冠状切面检查。

(6) 男生殖器：切开腹股沟管内口后，一手自阴囊将睾丸向上推，一手拉输精管向上，即可拉出睾丸和附睾，切开鞘膜及睾丸。检查并用镊子牵拉切面，正常成人可以挑起曲细精管。沿尿道的前列腺部作几个横切面，注意有无结节。

(7) 女生殖器：取出后，由下向上沿阴道、子宫前正中线切开，至子宫底部后再向两侧剪开，以检查子宫腔内改变。输卵管可做多个横切面。

(8) 肠：从小肠上端向下依次剪开各段肠壁，检查肠内容物性状和肠粘膜有无溃疡、出血。

(9) 颅脑部：自一侧耳后经颅顶至另一侧耳后作横联线切开头皮。将头皮分别向前后翻转。然后沿眶上嵴上方→颞→枕→对侧眶上嵴上方之水平线锯开颅骨。取出锯下的颅顶骨片，沿上述锯线剪开硬膜，并剪断大脑镰、小脑幕之附着部以及颅底神经及脊髓，即可取出脑(小儿的硬膜与颅骨不易分开，故须先沿上述水平线剪断硬膜，并剪断大脑镰、小脑幕才可取下颅顶骨片)。

尸检时一般只检查脑膜及脑的外形变化，然后就在大脑胼胝体部切开第三脑室，再将全脑放入甲醛液中固定，约等2周后再取出，将大脑自前而后作多个平行的冠状切面，对比检查两大脑半球各结构是否对称。在小脑，先纵切开正中的蚓突，检查第四脑室大小，然后将小脑半球作水平或矢状面切开检查。脑干也可作多个水平切面检查。

现代医院已具有许多先进的技术和设备，不断提高诊断和治疗疾病的水平，在一定程度上影响医院住院病人的尸检率，但由于种种原因，临床与尸检主要诊断的不符合率仍相当高，因此，尸检工作对今后医疗诊断治疗，仍起着十分重要的作用。

人体解剖，从广义讲也属于以剖验尸体为内容的形态学研究方法。但人体解剖不同于病理尸检，它属于人体解剖学科，对人的器官形态特征，以肉眼观察描述为主；其次，是以非疾病死亡的尸体为对象，并限于正常人体器官结构的研究。随着临床科学的发展，还要求人体解剖对器官内部形态结构进行更详细的描述及研究，如肺内支气管的安排，肝内管道的配布，以及心外科、颅脑外科对相应器官作更详尽的了解，从而促进了应用解剖学、外科解剖学的发展，也使人体解剖这一传统的形态学研究方法更具有实际应用价值。

活体组织检查

活体组织检查(biopsy)简称活检，是指通过各种途径从病人身上采取活体组织进行病理形态学或其他化学、功能性检查，以达到对疾病作出正确诊断为目的的一种辅助诊断手段，故在临床上被广泛用于外科、妇产科、皮肤科、消化科、肾内科等各科。

活体组织的采集方式 常有以下几种：①切取活检：即从病变或病变与正常组织交界处选取小块组织进行病理检查，常用于表浅部位的各种病变和胸、腹腔内手术探查时所见的病变，以明确病变的性质，如皮肤活检、开放性肝活检等。②切除活检：即将病变全部切除，甚至将患病器官一并切除进行活检，如甲状腺肿瘤

摘除、子宫肌瘤切除和单纯乳房切除等。③内镜活检：目前临床上可用多种内镜分别从消化道（胃镜、结肠镜等）、呼吸道（支气管镜）、泌尿道（如膀胱镜）、生殖道和心血管等部位钳取病变组织活检。④针吸或穿刺活检：即用针刺入器官或病变部位取材，利用抽吸后形成的负压，将组织抽吸于针内，再取出组织作切片检查，常用于肝、肾、骨髓、乳腺、淋巴结、前列腺、精囊、肺以及其他深部组织。⑤钻取或细切活检：是用带弯钩的细刀放在套管内，钻取组织进行活检的方法，用于脑、前列腺、骨、皮肤、淋巴结等肿瘤的活检。⑥刮取活检：如对子宫内膜、骨皮质或其他部位施行刮取活检。⑦绵拭活检：用明胶制的海绵塞于宫颈，待浸取宫颈分泌物后，取出海绵用甲醛液固定、包埋切片检查。本法实际上仅能检查粘膜表面的脱落细胞，故也称表面活检或称脱落细胞学检查。

活检的注意事项 活体组织的病理检查常对疾病的诊断提供重要的，甚至是确诊的依据，为此对整个检查过程需注意：①取材部位要适当。除了对肝、肾穿刺组织进行活检以明确炎症类型之外，对活检组织必须选准部位，尤其是内镜活检组织体积常较小，是否能代表主要病变的性质常决定于取材适宜与否，一般要求取病变深部或与正常组织交界处的病变组织为宜。对息肉和乳头状瘤取材时，应切取蒂部组织；对全身肿大的淋巴结活检时，要选取最大的淋巴结等。②活组织切忌被挤压、烤烙或干燥等，它们常使组织结构发生变形、染色效果欠佳等，从而严重影响病理观察效果。③快速而良好的固定。对离体组织要尽速进行冷冻或10%甲醛液固定，否则离体组织会发生自溶，组织或细胞结构将变得模糊不清，对诊断带来困难。④临床与病理密切配合。临床的各种资料，包括性别、年龄、病史以及各项检查结果均对病理诊断有重要参考价值，临床医师应详细提供；病理工作者也应亲自检查病人，并详细了解各项检查结果，这样才能使诊断做到正确无误，如对骨骼肿瘤的诊断常强调临床、放射科和病理科医师的联合诊断，以防止医疗差错的发生。

活检的常用方法 对活体组织进行病理学检查最常应用的方法是经10%甲醛固定、石蜡包埋切片的苏木精－伊红（HE）染色法，再在光镜下观察（见“光学显微镜技术”条），对其作出病理诊断。然而在临床外科实践中，有时因外科医师决定手术范围之需要，则要求对活检组织迅速作出诊断，目前临床上多采用快速冷冻切片，快速冷冻切片可用压缩固态 CO_2 急速冷却或置于恒温冷冻切片机内再切成薄片和 HE 染色后作光镜检查。近年来，随着化学、免疫学和分子生物学技术的不断发展，对活检组织的病理学检查也不限于进行常规石蜡包埋和冷冻切片的 HE 染色，其他技术，如组织化学和细胞化学、免疫组织化学和原位分子杂交技术也被广泛应用于活体组织检查，从而使病理学检查的范围得到了扩大，也提高了病理诊断水平。例如对肾穿刺组织施行病理学检查，常包括光镜、免疫荧光和电镜三种检查，才能对肾小球疾病作出正确的病理学分类。

活检的临床应用 活检的应用范围十分广泛，主要可概括为以下几方面：①鉴别活体组织属肿瘤或非肿瘤，后者常有炎性肉芽肿、坏死、纤维化等病灶。②鉴别肿瘤的良恶性、组织学类型和组织学分级，也能确定恶性肿瘤的浸润性（深度和广度）、转移或复发，以协助临床确定肿瘤的临床分期。③观察病变的活动性、愈合情况，如病毒性肝炎的活动情况、移植肾排异反应以及狼疮性肾炎的活动性等。④检查病变组织的发生原因，如寄生虫、真菌或某些病毒常可致某些形态特殊或具有特异性抗原标志的病变，如病毒性肝炎类型（HBsAg、HBcAg 或 HCV 抗原）的检测等。总之，随着采集活体组织方法的不断改进，活检在临床各科的应用范围还在日益扩大。

光学显微镜技术

应用光学显微镜（light microscopy，简称光镜）观察研究器官、组织和细胞微细结构或其病理变化的方法，称光镜技术。光镜下观察的标本有组织切片、细胞涂片、软组织铺片和硬组织磨片等。

组织切片的制作 组织切片是最常用的光镜观察标本，制作过程有取材、固定、包埋、切片、染色和封固等步骤。①取材：是取人新鲜尸体或手术切除标本及实验动物新鲜组织，切成0.5—1cm^{3}的小块。②固定：是将组织块投入化学固定剂内，使蛋白质等成分迅速凝固，防止组织发生死后自溶或腐败，以保持细胞和组织的正常结构。固定剂有醛类（甲醛、戊二醛等）、醇类（甲醇、乙醇等）、酸类（醋酸、苦味酸等）、重金属盐类（氯化汞、重铬酸钾、四氧化锇等），它们对组织的固定作用各有优缺点，其中少数固定剂可单独应用，大多数固定液是由几种固定剂配制而成，以增强固定剂的渗透性，并防止或减弱某些固定剂对组织的收缩或膨胀作用。③包埋：是将固定的组织块用可硬化成型的包埋剂制成硬块，常用的包埋剂是石蜡，其他还有火棉胶、树脂等。④切片：是用切片机将包埋好的组织块切成薄片，石蜡切片一般厚5—10μm。用火棉胶包埋的切片或用振荡切片机制作的切片一般厚数十微米。此外，还有一种简便而快速的冷冻切片术，是将组织块在切片机上用液态 CO_2 扩散骤冷而硬化后立即切片，或在恒冷箱切片机内进行冷冻切片。冷冻切片术常用于手术切除标本的快速病理诊断，由于此法可省略组织块包埋过程，细胞内的酶和脂类物质保存较好，故也适用于这些物质的组织化学染色和研究。组织切片粘附在载玻片上，脱去包埋剂后即可进行染色。血细胞或

各种培养的细胞可在载玻片上制成涂片，疏松结缔组织和肠系膜等软组织则在载玻片上制成铺片，骨和牙等硬组织制成磨片粘附在载玻片上，也可进行染色观察。⑤染色：是用染色剂使组织切片等标本中的细胞和细胞间质结构着不同颜色，便于镜下观察分辨。染色剂和染色方法甚多，通用的是苏木精－伊红常规染色。苏木精是一种碱性染料，使细胞核和细胞质内含核酸的结构显紫蓝色；伊红是一种酸性染料，使细胞质和细胞间质显红色。其他碱性染料如天青、亚甲基蓝、甲苯胺蓝等；酸性染料如坚牢绿、光绿、酸性品红等。血细胞涂片的瑞特染色，其染色剂是由亚甲基蓝和伊红配制而成的。通常将组织结构与碱性染料亲合力强而显色的称嗜碱性，与酸性染料亲合力强而显色的称嗜酸性，与两种染料亲合力均不强而不染或淡染者称中性。这种染色的原则一般是电耦合现象，碱性或酸性染料溶液具有电荷，碱性染料或称阳离子染料可与组织中具阴电荷的结构成分耦合成盐；酸性染料或称阴离子染料则与具阳电荷的组织成分耦合成盐。有些染色则是借物理化学吸附作用而显色的，如显示细胞高尔基复合体、神经元、神经末梢、神经胶质细胞等的硝酸银浸染法，即是借硝酸银被还原后，银粒附着在细胞或其结构上而被显示的。其他还有多种特殊染色法用于显示细胞和组织中的不同结构，如显示细胞内线粒体、中心粒、纺锤体以及肥大细胞、网织红细胞、肾球旁细胞、某些内分泌细胞、弹性纤维、胶原纤维等各种染色法。还有一种称之为活体染色法，是将无毒或毒性较小的染料注入动物体内，某些细胞可摄取这些染料而显色，如巨噬细胞可摄取注入体内的台盼蓝（trypan blue）、墨汁等染料而显色。贴在载玻片上的组织切片或细胞涂片等经染色后，一般用梯度乙醇脱水和二甲苯透明，以树胶和盖玻片封固，即可长期保存并在镜下观察。

光学显微镜检查的类型　光学显微镜有多种类型，除普通光镜外还有几种特殊显微镜，广泛用于细胞学、组织学、胚胎学、病理学、免疫学、微生物学以及预防医学、临床医学等学科。

普通光学显微镜　普通光镜的机械部分由镜座、镜臂、载物台、镜筒、物镜转换器和调节螺旋等组成；光学部分包括目镜、物镜、聚光器和反光镜（或照明光源）等。光镜放大率为物镜（5倍、10倍、15倍几种）和目镜（10倍、40倍、100倍几种）放大倍数的乘积，放大倍数受物镜分辨率（分辨物体两点之间的最短距离）的限制。光镜的最高分辨率为0.2μm，最大放大率为1 500—2 000倍。制备好的具有组织切片等的载玻片置于载物台上，聚光器可调节升降，聚集光线，聚光器内的光栅的开大或缩小可调节光的强弱。粗、细调节螺旋每旋转一周可分别使镜筒或载物台升降10mm和0.1—0.2mm，使物像清晰。有的光镜还备有摄像机，可摄制显微影片。

暗视野显微镜　此种显微镜主要有一个特殊的暗视野集光器，使光束不直接进入物镜，故呈暗视野。光束以一定的角度斜射在被检标本上，标本中的小颗粒物质产生的衍射光进入物镜，在暗视野中则可见该物质的明亮小点。暗视野显微镜用于观察不染色的新鲜细胞内的线粒体等颗粒的分布、放射自显影标本中的银粒分布，以及细菌、酵母、真菌等的运动等。

偏光显微镜　偏光显微镜的特点是具有产生偏光的起偏器和检查偏光的检偏器装置，前者装在光源与被检标本之间，后者装在物镜与目镜之间。偏光显微镜是用于观察研究物质微细结构的光学性质的，当光线通过某种物体时，光的性质和进路不因照射方向而改变，该物体的光学性质称各向同性或单折射性；若光的性质和进路（速度、折射率、波长、振幅面等）因照射方向而不同时，该物体的光学性质称各向异性或双折射性。机体的某些结构如骨骼肌纤维、心肌纤维、骨骼、牙等以及一些病理性结石（胆道结石、尿路结石等）具有双折射性质，可用偏光显微镜观察分析。使用偏光显微镜时，将起偏器和检偏器互相垂直，起偏器产生的平面偏振光不能通过检偏器，视野黑暗。若被检物旋转一周视野仍始终黑暗，被检物则为单折射体；若被检物旋转一周视野呈明暗相间变化，被检物则为双折射体。

荧光显微镜　荧光显微镜是以短光波（紫外光等）为光源激发标本中的荧光物质产生荧光，研究该荧光物质在细胞和组织中的定位分布。荧光显微镜常以高压汞灯为光源，附有激发滤片、阻断滤片、隔热滤片等滤片系统，用于检测组织中的自发荧光物质、诱发荧光物质、荧光素染色标本和荧光抗体染色标本等。自发荧光物质如某些细胞内含有的维生素A呈绿色荧光，脂褐素呈棕黄色荧光；蓄积在组织内的一些药物如四环素呈黄色荧光，奎宁呈绿色荧光等。诱发荧光物质如细胞内的生物胺类（肾上腺素、多巴胺、组织胺、5－羟色胺等）受醛类物质作用后在一定条件下可缩合而呈现荧光。荧光素染色可显示细胞内的某些结构或其化学成分，如吖啶橙可使细胞核的DNA呈黄绿色荧光，细胞质和核仁的RNA呈橘红色荧光；溴化乙啶和派若宁也可分别使细胞的DNA和RNA显示荧光；硫代黄素荧光染色用于研究血细胞的分化；Hoechst 33258荧光染色用于染色体分带研究。异硫氰酸荧光素和四甲基异硫氰酸罗丹明则常用于标记抗体，进行免疫细胞化学的研究（见"免疫组织化学"条）。

相差显微镜　相差显微镜用于观察不染色标本和活细胞的微细结构。其主要特点是附有环状光阑、相位板和中心望远镜等装置，使直射光光相位后移1/4波长，与衍射光的相位一致，两者形成合成波，借助光波干涉现象，使不染色标本各种微细结构明暗反差显

著。近年又应用光学和电子系统相结合的新技术，设计出显微相差增强系统，通过摄象机和电子系统处理，将镜下标本影象显示在监示器上，使图象反差更明显，增强了相差效果。

倒置显微镜 倒置显微镜用于观察体外培养的活细胞，可直接观察研究细胞的生长、增殖、运动、排泌、吞噬等活动。其主要特点是光源和聚光器安装在载物台上方，物镜在载物台下方，便于高倍观察附在培养皿或培养瓶底壁上的活细胞。倒置显微镜常附有相差装置，称为倒置相差显微镜，能更清晰辨认活细胞的微细结构。有的倒置显微镜附有自动恒温调节器，可在恒温条件下长期观察研究活细胞的行为，并可自动连续拍摄电影或录象，记录活细胞的活动。倒置显微镜还可装配显微操作器，进行细胞内注射、细胞切割、核移植等细胞生理、细胞药理、实验胚胎、细胞遗传的研究。

共焦激光扫描显微镜 简称 CLSM，是 80 年代研制成的一种新型显微镜，它是以激光为光源，并有共焦成象扫描、电子光学系统、微机图象分析系统以及彩色显示、图象打印等装置，均采用自动操作控制。激光通过共焦成象系统可改变聚焦平面，在组织切片或细胞的不同深度的平面上进行扫描和聚焦，得到一系列不同层次的图象，通过微机图象合成可重建细胞的三维结构，进行体视学定量分析研究。CLSM 有多种扫描方式，包括明视野、荧光、偏光、微分干涉等，可定量分析细胞内酶、荧光标记物、Ca^{2+}、pH 值等的浓度和分布。CLSM 的微型激光"光子刀"还可对活细胞或染色体进行扫除、筛选、分离和克隆。

上述显微镜分别与摄影、投影、录象等设备组连在一起，则可进行显微摄影、显微投影、显微录象。若将几种显微镜的部件组装在一起，即为多用途的万能或通用显微镜。显微镜与分光光度计组连则构成显微分光光度计，用于定量测定组织和细胞内的化学成分。显微镜与图象分析仪组连在一起，则为显微图象分析仪，用于研究组织和细胞各种结构的形态参数，如面积、周长、数量等，称此为形态计量术；若应用几何概率、积分几何学和统计学原理根据二维图象数据推导出三维立体计量数据，如器官内某种细胞或细胞内各种结构的体积、体积比、数量等，此种立体计量研究称为体视学(见"体视学"条)。上述设备和研究方法，均已广泛与电脑组合进行自动操作和测算。

电子显微镜技术

电子显微镜(electron microscopy)简称电镜，主要原理是用炽热灯丝发射的电子束代替可见光，用电磁"透镜"代替光学透镜，用这种电子透镜放大原理对生物样品的细微结构能够进行观察的技术称为电子显微镜技术。近年来，随着物理学、生物学的进展，除一般电镜(又称透射式电镜)外，又出现了扫描电镜、分析电镜、超高压电镜等。因此，除透射电镜技术外，相应出现了扫描电镜术、电镜细胞化学术、分析电镜术、超高压电镜术等。生物学及医学界采用各种电镜技术，从不同角度对研究对象进行观察，大大丰富了对生物体微观世界的认识，目前常用的电镜技术有以下几种。

透射电镜及超薄切片制备 透射电镜(transmission electron microscopy)的基本结构包括一发射电子束的部分，叫电子枪。它由灯丝、栅极和阳极三部分组成。灯丝加负高压，一般为 50—100kV，灯丝发热后释放电子。阳极加有正电压，吸引电子飞向阳极。栅极位于灯丝和阳极之间，为低负压，使电子流会聚成一细束。电子束穿过阳极中间的小孔，再经电磁透镜的聚光镜作用，会聚到试样上。电子束穿透试样后经物镜、中间镜和投影镜放大，最后将试样的结构图象显示在荧光屏上。如果把荧光屏移开，电子束射到照相底片上，即将图象拍摄下来。

透射电镜与光镜相比的最大优点是分辨率大大提高。目前较好的透射电镜的分辨率可达 0.2nm(2Å)，比光镜能达到的最大分辨率要高出 1 000 倍，比人眼分辨率高出 100 万倍，透射电镜的分辨率随电子束波长的变短而提高，即加速电压越高，波长越短，分辨率增加。分辨能力还与观察对象内部结构的反差或与其背景的反差有关，没有适当的反差，再高的分辨率也无济于事。

由于电子束穿透能力弱，一般厚度的切片在电镜下难以获得清晰图象，因此透射电镜观察的试样需制备成超薄切片，其厚度在 100nm 以下，一般为 50nm 或更薄一些。制备超薄切片的基本步骤包括固定、脱水、浸透、包埋、聚合、切片和染色。

固定 目的是将细胞结构在活的状态下保存下来。为此必须尽可能做到在组织处于生命状态时骤然使之离体和固定。必要时可采用在体灌注固定后再取材。为了较好的达到这一目的，在固定剂的选择上常使用两种或两种以上固定剂，以便取长补短，达到比较理想的固定效果。

(1) 锇酸：又称四氧化锇，是电镜生物试样制备中使用最广泛的固定剂。它与蛋白质反应而交联，以稳定蛋白质，与不饱和脂肪酸链形成复合物可保存脂肪，并且对作为细胞支架的磷脂蛋白有很好的保护作用。锇酸分子密度大，经它固定的组织在电镜下能获得较好的反差。锇酸的不足之处是分子较大，扩散速率低，渗入组织速率慢。因此用它作为固定剂时，要求组织块不得超过 $1mm^3$，否则组织块的中央部分不能得到充分固定。此外，锇酸对糖类和核酸的保护作用也较差。

(2) 戊二醛：也是使用较广泛的固定剂，它穿透组织的速度稍快，因此组织块的厚度可增至 1—$2mm^3$。

戊二醛也能通过交联稳定蛋白质，并能保存糖原以及各种酶的活性，适于电镜细胞化学研究之用。它对脂肪的保护作用差。经戊二醛固定的组织反差不大，一般不宜单独作为电镜试样的固定剂，必须用锇酸作用后固定。

(3) 甲醛：穿透组织的速度比戊二醛快，但对蛋白质的稳定作用不如戊二醛。为了提高固定效果，可采用多聚甲醛(溶解后不含甲醇的甲醛)与戊二醛的混合液作第一固定剂。甲醛可迅速进入组织，随后而来的戊二醛进一步发挥固定作用，这样比单独使用两者之任一为好。

电镜生物试样多采用双固定法，即用多聚甲醛和戊二醛的混合液进行预固定，继用锇酸进行第二次固定。

脱水 由于常用的包埋介质是环氧树脂类，它们大多数与水不能互溶，故必须先用脱水剂将组织、细胞内水分除去，包埋介质才能均匀地渗透到组织内。常用的脱水剂是乙醇和丙酮。乙醇脱水效果好，但同包埋剂环氧树脂互溶性差，因此在乙醇脱水后须用环氧丙烷作为中间溶剂进行转换。

浸透和包埋 组织块中的脱水剂通过浸透逐渐被包埋剂取代，最后包埋剂完全进入组织和细胞内。包埋剂经加温聚合而成为坚硬的固体，成为细胞结构的支撑，能承受切片时各种力的作用，有利于超薄切片。理想包埋剂应具备的条件是：粘稠度适中，有良好的受切割性能，能经受电子束轰击，高温下不易升华和变形，透明度好，高放大时不应显示任何结构，对人体无害，便于操作。目前常用的包埋剂多属环氧树脂类。

环氧树脂具有聚合均匀，体积收缩小，保持结构好，电子束轰击下比较稳定等优点。凡环氧树脂都含有两种化学反应基团，即环氧基和羟基。末端环氧基团易与含活性氢原子的胺结合，形成首尾相接的长链状聚合物。因此当树脂、胺与酸酐按一定比例混匀加温后，可在三维空间上进行聚合。促使形成横桥连接的酸酐称硬化剂或固化剂，常用的有十二碳烯基丁二酸酐(简称 DDSA)和甲基降菠烯二羧酸酐(methyl Nadic anhydride，简称 MNA)；促使首尾相接的胺类称加速剂或催化剂，常用的有 2,4,6-三(二甲氨基甲基)苯酚(简称 DMP-30)。

超薄切片的染色 电镜下图象的明暗是由电子束撞击试样后电子被散射的程度不同而形成的。散射电子越多的结构，其图象则暗，反之则明亮。超薄切片的染色是利用重金属离子与细胞不同结构有不同的亲合力，结合重金属离子多的结构对电子散射的程度则增强，其图象则变暗。通过染色，可提高图象的反差。常用的染色液有醋酸铀和枸橼酸铅两种。这两种染色往往都要使用，故称为双重染色。切片经过染色后即可于透射镜下进行观察。

真空喷镀技术 真空喷镀术(replica and shadowing techniques)是为了增强试样的反差，显示试样的立体感。当用透射电镜观察病毒、噬菌体或大分子的外形时需使用此技术。另外，在制备碳膜以及试样表面的复型膜时也需使用这一技术。真空喷镀术是在真空条件下，将金属加热至一定温度，使金属以微粒形式向四周发射，在试样表面形成一层薄膜。当试样与金属源呈一定角度放置时，金属微粒投射至试样上形成投影可增强反差。在试用真空喷镀术时应根据不同目的选择不同喷镀材料。如投影，所需选用的材料应是密度越大越好；而复型，则要求喷镀材料的颗粒越细越好。以铂金和碳作喷镀材料，可获得最高的分辨率。

负染 负染(negative stain)又称阴性反差染色，是利用高密度无结构的重金属物质把生物试样包绕起来，使在透射电镜下观察时增强反差效果，这种反差呈负象。任何物质被比其本身密度大两倍以上的物质包绕或浸液，在电镜下这个被包绕的物质与背景的反差得到明显增强。在负染中最常用的染色剂是磷钨酸，其密度为 4，而生物试样的密度为 1，这样可使直径甚小的物体在电镜下清晰显出，大大提高了电镜的分辨率。这种方法常用来进行病毒蛋白质分子或亚细胞结构的研究。

扫描电镜及其试样制备 扫描电镜(scanning electron microscopy)是继透射电镜之后发展起来的研究表面细微形貌的工具，其特点有：①观察表面形貌富于立体感。②放大范围广，可从放大镜的 10—20 倍开始，到光学显微镜的数十倍、数百倍，直至电镜的十多万倍。扫描电镜的分辨率比光镜高，一般可达 15nm，最好的可达 3—6nm。③可观察块状试样。

扫描电镜的电子束打击试样表面产生多种信号，如俄歇电子、二次电子、X 光子、阴极荧光、背散射电子等，生物学及医学研究中常用的是收集二次电子信号。二次电子被收集放大后在阴极射线管上呈象，称二次电子象。试样表面不同区域发射的二次电子数不同，形成图象的明暗反差。一般在凸出部位或尖端部位发射的电子数多。根据扫描电镜的这些特点，在试样的制备技术上也有以下几个特点。

试样表面的清洗 由于扫描电镜的二次电子象是显示试样表面的细微结构，不少生物试样表面又常被一些物质覆盖，如粘膜表面的粘液附着，不予以清除，表面细微结构则不能显出。清除的方法是用缓冲液冲洗、低频超声波处理(150W、20Hz 处理数分钟)，甚至可用酶消化。

固定和脱水 一般采用先戊二醛、后锇酸的双固定法，脱水用梯度浓度的丙酮，再用醋酸戊酯置换丙酮。

脱水后的干燥 生物试样的特点是含水量高、空气干燥会使试样皱缩以致表面变形，因此选择理想的

干燥方法以保持其自然形貌是极为重要的。常用临界干燥法效果较好。

临界干燥法是利用物质在临界状态时相界消失而没有表面张力的特性，使生物试样达到干燥不致变形的目的。CO_2临界状态时的温度为31.1℃，压力为72.8kg/cm²，是实验室容易达到的条件，因此常选用CO_2的临界状态对生物试样进行干燥。CO_2临界干燥仪的基本工作原理是将CO_2导入一密闭的耐压容器内，试样放在耐压室底部，在低温条件下CO_2呈液态，当温度逐渐增高，液相CO_2的密度逐渐减小，气相CO_2的密度逐渐增加，达到临界状态的温度和压力时，液态和气态CO_2的密度相同，气、液两相界面消失，此时的表面张力为零。继续维持在稍稍超过临界温度的条件下，缓慢地排出CO_2气体，当CO_2排尽时，试样也就干燥了。

真空喷镀 将干燥的试样用导电胶或双面胶布粘到试样台上，放入真空喷镀仪内，用旋转喷镀法镀上一层碳和金，或放于离子溅射仪内镀铂或金，其目的在于增加试样的导电性，加强反差和增强试样的稳定性。经过上述各步骤处理后的试样便可进行扫描电镜观察。但有部分生物试样质地较硬，如高等动物的毛发、指甲和骨质等，低等动物的昆虫、植物的花粉等，可不必经过严格的脱水干燥，甚至不必喷镀，就可直接用扫描电镜进行观察。

电镜细胞化学技术 细胞化学技术是在保持细胞结构完整的条件下，根据细胞的化学反应特点，研究细胞乃至细胞器的结构与功能关系的一种技术。电镜细胞化学技术中常用的有电镜放射自显影术、特殊染色技术、酶细胞化学技术和免疫细胞化学技术等。

制备生物试样的冷冻技术 利用冷冻技术进行试样快速冷冻固定，目的在于创造一种条件，使细胞的结构和元素分布保持在近似活体的状态，尽量避免常规化学固定剂给试样带来的人为损伤和元素丢失。

液体冷却到冰点时有冰晶形成，但在特殊条件下可避免冰晶形成。如水蒸气在经液氮冷却的表面凝结时，由于冷冻速度特快可不出现冰晶。但如使温度上升超过－130℃时，冰晶又可出现，这现象称重结晶。水分在冰点和重结晶点之间的温度内都可形成冰晶，只有当温度很快降至重结晶点以下，才不形成冰晶，或形成大量体积小至10nm³的冰晶，呈均匀而透明的玻璃状态。使液体形成玻璃状态的快速冷冻的速率称为临界冷冻速率。对纯水来说，临界冷冻速率为10^6℃/s。这样的冷冻速率一般是较难达到的。生物组织中的水实际上都是含有盐分的，这使冰点下降，重结晶点上升，这有利于其临界冷冻速率的形成。为达到快速冷冻的目的，首先须选用较理想的致冷剂，常用的有液氮、丙烷和氟里昂等。其次在细胞介质中增加些防冻剂，减少冰点至重结晶点的温差。常用的防冻剂有甘油、乙二醇和二甲基亚砜(DMSO)等。其中甘油使用得最普遍，浓度为5%—30%，可使临界冷冻速率减至10^3℃/s。

冷冻干燥法(freeze－drying) 将冷冻固定的试样保持于低温条件下进行减压，使达到比该温度的水蒸气压更低的真空度，使水分子升华而达到干燥的目的。这样除水分以外的物质都基本保持在原有位置上。

冷冻置换法(freeze－substitution) 将冷冻固定的试样用置换液进行脱水，并同时接受化学固定。常用的置换液是丙酮。将快速冷冻固定的试样置于含2%锇酸的纯丙酮液中，于－80℃低温条件下放置两昼夜，使试样中玻璃状态的冰晶被丙酮所置换，同时锇酸使试样得到固定。冷冻置换法可使脱水过程中试样可能发生的变形减少到最低限，同时进行化学固定，对易损伤的结构来说，此法较一般的固定脱水效果好。

冷冻切片法(freeze－sectioning) 快速冷冻的试样不经包埋直接放于超薄切片机的冷冻台上进行切片，这样可避免因脱水、包埋处理所致的物质丢失、移位、变性等，则利于抗原性的保存。冷冻切片可直接放在电镜的冷冻台上进行含水试样的观察，或经干燥后进行透射电镜观察或进行X线元素分析。

冷冻复型法(freeze－replica) 是表面复型技术的一种新发展。基本原理是将一小块组织放在试样台的小槽内，迅速地用氟里昂或液氮把试样冷冻至－100℃以下，然后于真空下用冷刀使之断裂，让断裂面暴露于真空条件下片刻，使表面的冰逐渐升华，结果如同蚀刻致使断裂面上细微的立体结构显示出来。当冰升华至适当温度时，于断裂面上喷镀一层碳和重金属，形成蚀刻表面的复型。然后从真空中取出试样，用化冻及酸碱腐蚀等方法将试样消化，使复型膜漂浮在水面上，用载网捞起复型膜置电镜下观察。由于整个试样制备过程中有断裂、蚀刻、复型等过程，因此又常将冷冻复型法称作为冷冻断裂(freeze－fracturing)或冷冻蚀刻(freeze－etching)。此方法主要用于研究膜的结构，可发现许多新的微细结构。用此法曾显示出流感病毒表面亚单位的排列规律、细胞质膜和线粒体膜的微细结构等。

冷冻断裂主要是通过细胞或细胞器的质膜断裂，断裂主要发生在结构最薄弱的地方，即生物膜脂质双分子层的疏水端。断裂面上的小颗粒是膜的内在性蛋白质。冷冻断裂经蚀刻后又可暴露出膜的自然表面。后者比膜内断裂面光滑得多，可有少量颗粒，是膜的外在性蛋白质。

对冷冻复型显示的各个膜面现多采用以下的命名法。膜的断裂面用F表示，膜的自然面用S表示。断裂面有两个，一是质膜内叶层的外面称P_F面(或称P面、A面)；另一是质膜外叶层的内面，称E_F面(或称E面、B面)。蚀刻后显出的膜的自然面又分为两个，临

胞质的一面为 P_S 面，质膜的外表面为 E_S 面。同样，断裂面与内质腔(胞质、核质、线粒体基质等)相邻的面为 P 面，与外质腔(细胞间隙、核周池、内质网池和高尔基复合体囊泡腔等)相邻的面为 E 面。一般情况下 P_F 面的颗粒比 E_F 面上的多，S 面比 F 面光滑。需要指出的是对冷冻复型图象的解释现在还在不断发展中。

超高压电子显微镜术 目前大多数电镜所用的加速电压是 100kV 左右，提高加速电压可增加电子束的穿透能力和提高分辨率，因此超高压电子显微镜术(high voltage electron microscopy)受到广泛重视。现在已有加速电压为 200、400、500、1 000、3 000kV 的超高压电镜，它在生物学的应用中有以下几个优点：①电子束穿透力强。当加速电压提高后，电子束穿透力增强，可用来观察 1—3μm 厚的切片，所获图片在立体镜下观察可获得三维图象。②提高分辨率。入射电子与试样原子非弹性碰撞时丢失能量可引起色差。试样薄时能量丢失少，色差不明显，试样厚时色差明显，影响分辨率。提高加速电压，电子能量丢失减少，色差也减少。另一方面球差也影响分辨率。当加速电压增加时，电子束分散角减小，球差也减小。超高压电镜可减少色差和球差，故可获得较高的分辨率。③对试样的损伤较小。较高电压的电子束通过试样时，能量丢失较小，对试样的损伤也可减小，可望用以观察活细胞。

分析电镜术(analytic electron microscopy) 又称电镜 X 线显微分析，是利用电子显微镜进行元素分析的一种新技术。它利用电镜产生的高速细电子束轰击试样的微小区域，使该区域所含各种元素发射出 X 线，由于不同元素发射出不同频率(或波长)的 X 线，通过检测 X 线波长或能量，即可知该区内所含元素的种类；通过检测 X 线强度，便可知其相关元素的含量。这种分析方法的优点是：①可在不破坏细胞结构，保持元素原有分布的情况下进行元素分析。②可在形态观察同时对超微结构所含元素进行检测。③技术灵敏，可分析小于 $1\mu m^3$ 区域内 $10^{-14}g$ 的元素。可见电镜 X 线显微分析技术在生物医学领域的研究中，对了解细胞内微小结构的功能是极其有用的。

体视学

体视学(stereology)，又称立体学，是指将某物体或形态结构在平面，即二维图象上所得到的二维结构信息或二维结构参数，通过数学统计方法推导出立体图象所具有的三维结构信息或三维结构参数的科学。它是一门介于形态学和数学之间的边缘学科，其理论基础涉及几何学、概率论、数理统计及曲线、曲面、微积分和拓扑学等数学方法，故体视学是一种能反映形态结构发生定量变化的方法学。

被研究的某种物体或形态结构成分在二维图象上始终表现为点、线或面，它们可通过直接测量而获得其二维结构参数，例如细胞及其细胞器均属于立体或三维空间的结构，但在二维图象上仅显示其截面，度量时只能测得其面积；又如细胞膜结构在立体空间中，以一定的面展现，但在二维图象上仅显示为截线，度量时只能测得其长度；间质纤维(如胶原纤维)或细胞内微丝在立体空间中属于线状结构，但在二维图象上可能仅显示为一些截点，因此二维结构参数与三维结构参数相比，总少一个参数，以致不能正确、客观地反映物体或结构的原来面貌。体视学则可根据三维结构参数，并借助数学统计方法得出其三维结构参数，后者常有多种，如密度参数、尺寸参数、形状参数、分布参数等。密度参数通常用两个大写字母组成的双符号来表示，其中第一个字母，表示参数总类；第二个字母通常在右下角码字母写出，代表包容空间，例如 V_V 表示体积密度、S_V 为表面积密度、L_A 为长度密度、N_V 为数密度；尺寸参数包括粒子的平均直径($\bar{D}$)、平均体积($\bar{V}$)、平均截距($\bar{L}_0$)等；形状参数包括粒子的表面积与体积比(R_{SV})、轴比(R_{ab})、平均表面积($\bar{S}$)等；分布参数包括粒子间的平均自由程(λ)、粒子分散度(CX_2)等；其他参数还有总体积(V)、总表面积(S)、粒子总数(N_x)等。

在体视学上把包含结构成分的某一空间称之为包容空间(containing space)。例如在细胞中，线粒体、溶酶体、核等是结构成分，细胞则可作为这些结构成分的包容空间。包容空间不是固定不变的，可根据研究的需要选定。组织、器官等均可作为包容空间。包容空间也叫参照系(reference system)，但两者不完全相同，因为包容空间是三维性的，而参照系可为三维性，也可以是二维或一维性的。本质相同的结构或分的集合称为相，例如一个细胞中所有的线粒体就构成该细胞的线粒体相。密度是单位参照系中包含某相体积、表面积、面积、长度或数量等的量值，如体积密度是指单位体积中被测对象的体积百分数，数密度指单位体积中被测对象的粒子数等等。当结构成分是由许多离散、能作为单元独立存在的要素组成时，则称这些要素为粒子，如腺体、细胞、核、线粒体等都可当作粒子。粒子形状有凸面体和凹面体之分，当穿过粒子的任意一条直线只形成一条弦或截线，或在切过该粒子的任意一张切片上只形成一个截面，则这类粒子为凸面体，否则为凹面体。一次切割组织产生的平面称为切面，如石蜡包埋的组织经刀切后组织块表面即为切面。切片是由两次平行的有限间隔切割组织后产生的，截面是指切片或切面中的独立成分或结构。截距是指测试线落在截面内的截线长度。测试线与截面边界的相交点称为交点。

如前所述，体视学参数并不是在三维结构上直接测得，而是将二维图象上测得的一些基本参数，如面积、周长等通过体视学方法的计算公式求得。关于二

维图象的测试可用经典测试方法即手工测试法，也可用仪器测试，后者使用较多的仪器主要是图象分析仪。人工测试是通过各种测试网络系统，根据研究目的之需要以及相应体视学计算公式的要求，由各种测试点、线、面等构成。最常用的测试系统称为方网测试系统，它是将一个正方形的边长等分为X份，依次连接相互平行的两条边之等分点而成，方网内纵横交错的实线为测试线，纵横实线之交点为测试点。通常用PT表示测试系统中的测试点数，LT表示测试线长度，AT表示测试面积。方网内每个小方格边长为d，故测试面积为$AT = PT \times d^2$。方网测试系统的网格可疏可密、可大可小，应视测试粒子的平均截面面积和粒子多少而定。方网测试系统一般画在透明纸上，把它放在测量对象上，如照片上或显微投影图象上即可进行测量。最常用的点计数法即测量对象在测量网格的交点加以计数，通过相应的体视学公式即可求得体视学参数，如V_V、S_V、N_V、L_V等。

近年来无论在国内还是国外，体视学在冶金材料、矿物以及生物医学等领域中均得到广泛的应用。在生物、医学方面，体视学的应用范围愈来愈广泛，而且发展很快，包括对正常组织结构和细胞超微结构的研究、病理状况下组织结构的定量变化、对肿瘤细胞超微结构的研究、在诊断病理中的应用、形态与功能之间相互联系的研究以及体视学本身方法的研究与改进等。值得注意的是由于计算机化的图象分析系统的应用使体视学有可能摆脱传统的手工和计点的方法，并大大加快测试速度，这样就使体视学的应用更为广泛，发展更为迅速。

组织培养

取活组织或活细胞使其在体外适宜的环境中存活并能生长发育和表达一定功能的研究方法，称组织培养(tissue culture)或体外实验(*in vitro*)。若取胚胎的器官原基或器官的一部分进行体外培养，称器官培养(organ culture)；若制成分离的细胞进行培养，称细胞培养(cell culture)。组织培养是体外培养各种方法的总称。组织培养必须在培养室内或操净台上无菌操作，所用的各种溶液、器皿、器械等均需严格灭菌。组织培养的溶液称培养基(medium)。培养器皿种类甚多，如培养皿、培养瓶、培养管、培养板(单孔或多孔)、培养玻片(4室或8室)等，可根据研究目的和需要而选用培养基和培养器皿。组织要在恒温箱内培养，哺乳动物的组织其适宜温度是36.8—37.2℃。现已普遍采用自动调控的CO_2恒温箱，箱内保持稳定的5% CO_2，以保持培养基稳定的pH；箱内还保持恒湿，并装有紫外线消毒灯。

组织培养的意义在于它可排除体内环境的复杂因素和变化，设计稳定的培养环境，研究某种理化或生物因素，如温度、射线、激光、药物、激素、细胞因子、毒物、微生物等对细胞或组织的结构和功能的直接影响，并可在镜下观察或用影视手段作记录。自Harrison(1907)和Carrel(1910)建立组织培养术以来，技术方法不断改进充实，近40年的发展和提高更快，应用十分广泛，已成为细胞学、组织学、胚胎学、遗传学、免疫学、病理学、药物学、病毒学、肿瘤学、实验医学等生命科学的一种重要研究手段。近年分子生物学、分子遗传学、基因工程、生殖工程等新兴学科的迅猛发展及许多重大成果的涌现，几乎都是组织培养与其他高新技术综合应用的结果。

培养基 培养基中含有细胞生存和生长代谢所必须的营养物质，如Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}等电解质，多种氨基酸、碳水化合物、维生素以及一些激素和生长因子。培养基还需保持细胞生存适宜的pH值和渗透压，故常含有$NaHCO_3$缓冲系和羟乙基哌嗪乙硫磺酸(HEPES)，以防止pH迅速变动。培养用液主要有平衡盐溶液、天然培养基和合成培养基三大类。平衡盐溶液(BSS)由电解质、葡萄糖、pH缓冲系和酚红等组成，常用的BSS有Hanks、Tyrode、Earle及磷酸盐缓冲液(PBS)等溶液，主要用于清洗组织和细胞、配制培养基、溶解试剂等。天然培养基应用较早，主要取自动物体液和组织提取液，最常用的是血清(小牛血清、马血清、人脐带血清等)，它含有丰富的营养物质，并有保护细胞和促细胞粘附和生长作用。其他还有羊水、腹水、水解乳蛋白、胚胎浸出液、脑浸出液等。有时还需用制备的血浆、胶原、纤维连接蛋白作为细胞粘附在培养器皿壁上的基质。合成培养基是成分和含量确定的营养物质配制成的，主要含有电解质、氨基酸、维生素、糖类、核苷及ATP、辅酶A等细胞代谢所必需的数十种物质。自199培养基于1950年问世以来，至今已有数十种合成培养基商品供应，使用方便，常用的如199培养基、最基本培养基(MEM)、RPMI－1640、HamF12、Eagle、Fischer等。合成培养基既为细胞提供了充分的营养物质，又使实验条件标准化，故应用十分广泛。哺乳动物细胞培养，常需在合成培养基内加入少量血清。完全不加血清的培养液称无血清培养基，常需加入一定量的促细胞代谢生长的特殊物质，如表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素、胰高血糖素、氢化可的松、转铁蛋白等。无血清培养基的组成成分及其含量均已知，完全排除了血清中某些未定因素的影响，更有利于精细分析实验结果，尤多用于单克隆抗体研制及细胞生长分化、功能表达的调控研究。培养液内一般都加入适量抗生素，如青霉素、庆大霉素等，以预防因操作不慎而致的细菌污染。

培养方法 各种不同类型和大小的培养器皿一般

为无毒的透明度良好的玻璃制品，现渐被经无菌处理、严密包装的一次性使用的聚苯乙烯制品替代。培养的组织取自实验动物或人体（如手术切除的新鲜材料）。较简便的是将组织切成 $1mm^3$ 大小的组织块，接种在培养器皿底壁上加入培养液进行培养，若干天后组织块内的细胞从四周长出，可在显微镜下观察；也可将组织块四周的细胞（称生长晕）切割下来，移人另一培养器皿内继续培养和研究。目前更常用的是将组织制成分离细胞进行培养和研究，常以胰蛋白酶、胶原酶等在适温适时的条件下消化组织。可以直接消化剪碎的组织；或经血管灌入器官内进行消化。经尼龙网过滤和离心后收集的分离细胞，接种在培养器皿内培养。组织块或分离细胞可直接贴附在培养器皿壁上生长，也可根据实验需要在器皿底上铺以血浆、胶原、纤维连接蛋白、多聚赖氨酸等基质，增强细胞的粘附性，利于细胞生长、代谢和功能表达等的研究。

从供体获得的组织块或分离细胞的首次培养，称初代或原代培养。初代培养的细胞生物性状与原供体组织较接近，细胞生长分化和功能活动或其实验性研究（如药物测试等），在一定程度上能反映体内状况。将生长旺盛而分布密集的初代细胞用消化酶分离后进行再培养，称传代培养。经数十次甚至成百上千次传代培养的细胞，称细胞系。正常组织的细胞经反覆传代后，一般均发生自发转化，即细胞核型异倍体化，其生物性状也不同于原供体组织。这种未经克隆化的细胞系都是异质性的，若从细胞系中分离出一个细胞，并使之增殖成为一个纯系的细胞群体，这种方法称为细胞克隆。经克隆化所建立的纯系细胞群体，称细胞株。细胞株的细胞遗传性状相同，对各种因素作用的反应和生物性状表达也近似，适于做细胞遗传、细胞免疫等研究。目前国内外已建立多种稳定的细胞系和细胞株，它们多数是动物或人的肿瘤细胞，少数是取自胚胎或成体正常组织的细胞，已具备无限繁殖力而不死性，可长期供实验研究所用。细胞系（或株）可置人液氮（-196℃）容器内长期冻存，当需要时可随时复苏，继续传代培养。中国和其他许多国家的研究机构均建有细胞库，作为商品供应细胞系（或株）。

当前生物工程学在不断发展，利用培养细胞生产单克隆抗体、激素以及多种疫苗和特殊蛋白质（如生长因子、干扰素、白介素等），微载体培养等大规模细胞培养技术应用广泛。微载体培养是将细胞粘附于悬浮在培养液中的微载体上，细胞在微珠上大量繁殖和分泌产物。微珠直径为 60—250μm，是以无毒透明的交联葡聚糖、变性胶原或塑料（聚苯乙烯）等制成，每毫升培养液可含 5 000—25 000 个微珠，使细胞生长面积大为扩大。应用容积为 100ml、1 000ml，甚至用更大的培养罐进行微载体细胞培养，这样可进行大规模细胞培养以及制备商品化产品，操作简便而效果稳定。

培养细胞的观察和应用 应用相差倒置显微镜可随时观察培养细胞的生长状况，并进行显微摄影；也可应用缩时显微电影或摄象术，记录细胞分裂、运动、吞噬、分泌等动态过程。若培养细胞在盖玻片上或多室玻片上生长，可对其细胞进行固定和染色，或进行细胞化学和免疫细胞化学染色后再观察。收集培养细胞，制备电镜标本，则可进行电镜观察和研究。培养液中加入放射性核素标记物，应用放射自显影术、放射免疫测定、液闪计数测定等方法研究细胞的增殖、代谢、抗原和受体的表达等。细胞培养是细胞遗传学研究的必要方法，如细胞核型分析、染色体显带、染色体脆性位点检测等。细胞融合实验也必须应用细胞培养术。研究某种因素对细胞功能的影响，可测定细胞合成和释放入培养液内的某种物质的含量，如测定淋巴细胞释放的白介素-2、巨噬细胞释放的肿瘤坏死因子（TNF）、内皮细胞释放的前列腺环素等。基因（包括癌基因）研究的重大进展和成就，如基因的分离、纯化、扩增和序列分析等，也是以细胞培养为其基本技术而进行的。

流式细胞术

流式细胞术（flow-cytometry，FCM）是应用流式细胞仪（flow-cytometer，或称荧光激发细胞分类器，FACS）对细胞悬液中的单个细胞逐个进行高速定量分析和分类的技术。

流式细胞仪是 70 年代中期研制成的一种新型细胞光度计，它是流体喷射技术、激光技术、电子技术和计算机技术综合应用的高科技产品，主要由液流系统、激光器和信息处理三部分组成。首先将组织制成分散良好的分离细胞悬液或培养细胞悬液，细胞用荧光素染色或以荧光标记抗体（或抗原）染色。细胞经进口管压人超声振荡器喷嘴，同时将无细胞液体经另一进口管压人喷嘴，使之成为包围细胞悬液的鞘液。细胞悬液和鞘液以 9m/s 快速通过直径为 50μm 的喷嘴圆孔，细胞流柱以每秒 5 000—10 000 个细胞的流速逐个通过激光照射分析区。FCM 的激光光源多为氩离子激光，使每个细胞接受均一的照射。荧光素染色或标记的细胞受激光照射后发出荧光脉冲信号，荧光强度与细胞表面或内部所含荧光分子的数量成正比。计算机将幅度大小不同的脉冲分成若干通道，示波器上显示的曲线的道数（X 轴）和脉冲数（Y 轴）分别代表荧光强度与细胞数。数字讯号经计算机储存和处理，并将结果显示在荧光屏上或由打印机描记。流动的细胞受激光照射还可产生散射光，前向角散射光与细胞大小有关，90°角散射光则反映细胞内部结构，故 FCM 还可测量细胞体积、表面积和内部结构状况等。有的 FCM 还具有细胞分类仪，使喷流的细胞滴具不同的电荷，当荷电的细胞小滴通过偏转板之间的静电场时，带负电荷的细

胞偏向正极,带正电荷的细胞偏向负极,并分别被收集入容器内,据此即可分离收集实验所需要的细胞进行培养或定量研究。

FCM的显著特点是效率高,每秒可测定数千个细胞;精确性高,在均一的悬液状态下测定细胞所得数据的变异系数小;灵敏度大,可同时测定细胞的多种参数,获得的信息量大;若在无菌条件下分选细胞,有可能进行纯株细胞培养和研究。

FCM的建立为细胞生物学、分子生物学、血液学、免疫学、肿瘤学和药理学等的研究提供了重要手段,如细胞增殖周期定量分析,同步测定细胞内DNA、RNA、蛋白质含量,细胞大小和细胞内结构的定量研究,血细胞分类,造血细胞分化发育,白血病分型,细胞抗原,受体分析,淋巴细胞和巨噬细胞分型和功能测定,肿瘤细胞分型与诊断分析,癌基因表达分析、肿瘤化疗药物选择和疗效检测及作用机制研究等。

组织(细胞)化学

组织化学(histochemistry)又称细胞化学(cytochemistry)是指用化学方法或物理方法对组织或细胞内存在的某些化学物质进行定性、定位和定量研究的一种方法学。借助这种方法可以研究组织或细胞在生理情况下或病理过程中组织结构和化学组成(如无机物、色素、脂肪、糖、蛋白质、酶和核酸等)的改变,以反映组织和细胞的生理过程或用于研究疾病的发生发展及其诊断。

组织(细胞)的固定 进行组织化学研究的组织或细胞必须针对不同研究对象选择固定液,并了解组织(细胞)固定后化学成分及其活性的损失程度。如研究核酸则应用Carnoy或Bouin酸性固定液;糖类则应避免选用水溶液而用醇类固定液;脂肪则须避免脂溶剂而宜在冷冻切片上进行;酶活性的检测不能用含重金属盐的固定液,一般固定液,如甲醛、乙醇、丙酮等对酶也有一定破坏作用,宜采用新鲜组织的冷冻切片,在进行组织化学反应后再作固定。

组织化学的类型 组织化学反应是多种多样的。用物理学方法,如以核酸对紫外线分光吸收的特点在切片上鉴定核酸的分布和数量;或用荧光显微镜观察某种物质自发或诱发的荧光特点以鉴别其化学特性;或以放射性核素标记的某种物质或其前体,以放射自显影法显示它在组织中的分布。其余还有X线显微摄影、电子显微探针分析、激发荧光细胞分类器等。此处只介绍在组织切片上显示常见化学成分及其活性的化学方法。

过碘酸-Schiff反应显示多糖 显示多糖和糖蛋白的常用染色方法是过碘酸-Schiff反应(PAS),其基本原理是标本中的糖类物质通过过碘酸的强氧化作用,使乙二醇基(CHOH—CHOH)变成二醛基(CHO-CHO),然后与Schiff试剂反应。这些醛基与Schiff试剂中的无色亚硫酸品红形成紫红色,从而证明有多糖或糖蛋白存在。过碘酸不同于其他氧化剂,它不再氧化已产生的醛基,故与Schiff试剂生成的紫红色反应物以此得到稳定的定位,其反应物的颜色深浅取决于组织内乙二醇基量的多少。

脂溶性染料显示脂类 脂类包括脂肪和类脂。类脂是一类与脂肪相似的物质,有磷脂、糖脂和固醇类等。显示脂类的组织化学方法可为物理方法与化学方法两种;属于前者的是将易溶于脂类的染料溶于细胞的脂滴即可显色,常用的染料有苏旦Ⅲ、苏旦Ⅳ、苏旦黑B、油红O等,将上述染料配制成50%—70%乙醇饱和溶液浸染标本,对脂类染色十分特异。属于化学方法者常用四氧化锇(OsO_4),可溶于所有脂类,不饱和的脂肪酸将OsO_4还原为OsO_2而呈黑色。

酶细胞化学染色法 体内酶的种类很多,可分成氧化还原酶类、转移酶类、水解酶类、聚合酶类、异构酶类及合成酶类等六类。用于酶染色的方法有100多种,其中以水解酶(如酸性磷酸酶、碱性磷酸酶等)、氧化还原酶(如细胞色素氧化酶、琥珀酸脱氢酶等)应用最广。染色反应原理利用酶对其相应作用底物的水解或氧化等作用,然后再使作用底物的反应产物与捕捉剂发生反应,形成有色的最终产物,藉此检测该酶在组织切片或细胞内的分布及其活性。例如将含有碱性磷酸酶活性的组织切片与其底物β-甘油磷酸及激活剂(Mg^{2+})存在,在pH 9.4时,底物被水解为甘油和磷酸,后者为高浓度钙盐所捕获,在酶处形成磷酸钙,在碱性溶液内完全不溶。磷酸钙经硝酸钴作用变为不溶的磷酸钴(可在电镜下检出),再经硫化铵处理,最终形成黑色的硫化钴沉淀,可在光镜下被检测,并能作定量研究。值得一提的是进行酶细胞化学染色时需用酶抑制剂处理作为对照实验,以确定其结果的可靠性。

又如显示细胞内琥珀酸脱氢酶的染色,酶作用液内含有琥珀酸钠和氯化硝基四氮唑蓝。细胞内的琥珀酸脱氢酶作用于琥珀酸钠使其脱去4个氢离子,后者使四氮蓝还原形成紫蓝色的二甲腊(diformazane),其紫蓝色部位即可代表该酶的活性存在。

核酸显示法 对脱氧核糖核酸(DNA)的显示常采用孚尔根反应(Feulgen reaction)。切片经盐酸处理后,使DNA分子中脱氧核糖和嘌呤碱之间的连接断开,醛基暴露,当和Schiff试剂反应,与试剂中亚硫酸品红结合,使细胞内DNA呈紫红色沉淀,其作用原理与PAS反应相同。甲基绿-焦宁染色法可同时显示DNA和RNA。甲基绿和焦宁都是碱性染色,前者有两个带电荷的键,而后者只有一个。属于多聚体的两种核酸分子因其大小不同,在上述同一染液中发生竞争的结果,细胞核内的DNA为甲基绿着色,而细胞质和核仁内的

RNA 则为焦宁着色。

近年来，随着免疫学和分子生物学的发展，又相继出现了以检测抗原和抗体为目标的免疫组织化学（见"免疫组织化学"条）和以检测核苷酸片段为目标的杂交组织化学，这些方法的建立，为探讨人类生命活动的本质和阐明疾病发生发展的规律起着不可估量的作用。

免疫组织化学

免疫组织（细胞）化学（immunohistochemistry）简称免疫组化。是将免疫学中抗原、抗体间的反应引入组织（或细胞）标本，并通过对其中带有特殊标记物的显现，藉以对组织（细胞）内某抗原或免疫球蛋白作定性、定位以及定量检测，使细胞的形态与功能研究有机地结合。免疫组化适用范围广，检测的标本可取自尸检或活检，经固定的石蜡切片或新鲜组织冷冻切片以及细胞标本均适用。免疫组化中需采用特异而敏感的多克隆或单克隆抗体。目前由于大量特异性抗体和标记抗体的面市以及检测方法日益稳定、简捷，免疫组化已广泛应用于实验研究和临床病理检验。

免疫组化的常用方法和原理 免疫组化可按标记物的种类以及定位方法分类。所谓标记物是能与抗体或某些大分子相联的物质，并经特殊处理后能呈色，从而指示待检物的存在。常用的标记物有：①荧光素，如异硫氰酸荧光黄、罗达明等，在荧光显微镜下分别呈翠绿色或橘红色荧光。②酶，如辣根过氧化物酶，在过氧化氢存在下使某些显色剂形成棕色或蓝色沉淀。其他如金、核素等也可作为标记物。根据标记物的不同，分为免疫荧光法、免疫酶法、免疫金银法、放射免疫自显影法等；依据定位方法则分为一步法（即直接法，标记物直接与特异性抗体相联）、二步法（间接法，标记物与抗特异性抗体相联）和多步法等。一般说来一步法染色步骤简便，特异性强，但敏感性较差，且标记抗体适用范围窄，二步及多步法经抗体放大，敏感性明显提高，标记抗体可一标多用，但染色步骤多、耗时，特异性不如直接法。比较常用的方法有以下几种：

免疫荧光法 荧光抗体技术在免疫组化中发展最早，由于其染色步骤简便、快速，至今仍为常用的方法之一，尤其适用于临床快速诊断。免疫荧光法可采用直接法或间接法，供免疫荧光染色的标本以新鲜未固定组织、冷冻切片为好。

免疫酶法 该法具有以下优点：酶显色反应后普通显微镜即能观察，毋需特殊装置；可作细胞的陪衬染色，组织结构显示良好，定位准确；染色后切片能保持较长时间；有些酶反应沉积物具有电子密度，可用于免疫电镜技术。因此，免疫酶法是当今应用最广的免疫组化法。染色时除采用酶标抗体作直接法或间接法外，还可应用非标记免疫酶法，即以酶（如过氧化物酶，P）免疫动物得到抗酶抗体（AP），并制成过氧化物酶－抗过氧化物酶的免疫复合物（PAP），经桥抗体与组织内待检抗原相联；再经显色反应使抗原显现，此即为 PAP 法，该法较酶标记法敏感性更高。

亲合免疫组化法 亲合免疫组化是在免疫组化中引入一对相互具有高度亲合能力又能与标记物相结合的物质，通过显现标记物而使抗原定位的方法。常用的有：

（1）葡萄球菌蛋白 A 与免疫球蛋白 G：葡萄球菌蛋白 A 与人和多种哺乳类动物（如豚鼠、小鼠、兔、猪等）免疫球蛋白 G 分子中 F_C 段有很强的亲合性，且不受动物品种（羊除外）的限制，同时它能与各种标记物相结合，故代替抗体分子用于免疫组化的直接法、间接法或 PAP 法中。该法适用性广，染色效果好；又因其分子量小、穿透性好，还可用于免疫电镜。

（2）生物素与卵白素：生物素（biotin）是小分子量的维生素，可与抗体交联；卵白素又称抗生物素或亲合素（avidin），当与生物素结合后性质很稳定，它们都可被荧光素、酶等标记，通过与生物素相联的抗体引入组织标本使抗原定位。常用的染色法是 ABC 法，它是使带标记的生物素（B）和卵白素（A）形成复合体，经桥抗体与标本中待检物相联，由于该复合体中有较多标记物，从而大大提高了染色的灵敏度。

其他如植物凝集素与糖分子、受体与配体等亲合物质也可用于亲合免疫组化。

免疫金银法 以胶体状态的金作为标记物与抗体或其他大分子相连而进入标本，再以银显影液增强，使金颗粒周围吸附大量银颗粒，光镜下呈黑褐色，这就是免疫金银法。该法常用于间接法，也可与亲合免疫组化结合应用。

双重或多重免疫组化标记染色 简称双标或多标。这是在同一标本片上同时或先后显示两种或两种以上抗原，以观察这些抗原相互间的关系。双标或多标可以采用不同的标记物或不同的染色方法相配合，分别有双重荧光染色（用不同的荧光素）、双重酶染色（用不同的显色剂）、荧光法与酶标法或酶复合物法配合、ABC 法或免疫金银法与免疫荧光或免疫酶法配合应用等等，但设计时需注意避免前后标记染色间的交叉反应。

免疫电子显微镜技术 免疫电子显微镜技术简称免疫电镜，是利用高电子密度的颗粒性标记物（如铁蛋白、胶体金等）标记抗体，或用经免疫细胞化学反应能产生高电子密度产物者（如过氧化物酶标记染色）进行亚细胞水平定位的技术。免疫电镜的定位更为精确，可至细胞膜、细胞器，在探索病因、发病机制、组织发生等方面有其独特的优点。免疫电镜标本的制作过程有三种方式：①包埋前法，又称浸透法，是先在较厚的组

织切片上进行免疫细胞化学反应，然后制成超薄切片在电镜下观察。②包埋后法，又称浅表法，组织先切成超薄切片再进行免疫细胞化学标记。③不包埋法，由冷冻超薄切片机将组织块直接切成超薄切片进行免疫细胞化学标记。应用不同的标记物，特别是不同直径的金颗粒，还可作免疫电镜的双标或多标染色。

与其他组织化学方法配合应用 常用的有：①与酶组织化学结合，即在同一组织（或细胞）标本上同时或先后作酶化学反应和免疫组化反应，这对同时显示组织内某种酶的蛋白抗原定位和确定其催化反应活性尤其适用。②与杂交组织化学结合，杂交组化是利用标记的核酸探针在组织内行核酸分子杂交以检测细胞内的相应核酸分子（DNA 或 RNA），当与免疫组化结合应用时，可同时显示某蛋白质的基因复制、转录及其表达情况。

免疫组化染色过程涉及许多环节，多种因素可影响染色结果，须防止出现非正常的假阴性或假阳性现象。组织处理不当、抗体失活或效价过低、染色步骤中的差错或其他试剂等问题可导致假阴性结果。假阳性现象大多由非特异着色造成，后者是指免疫组化染色中产生的非靶抗原的着色结果，又称背景着色，其原因是多方面的，重要的有：①组织内源性成分，如白细胞的内源性过氧化物酶，肝、肾等实质细胞的内源性生物素，胶原纤维的自发荧光等都可引起相应的干扰。②抗体不纯或与组织有非特异吸附。③标记物质量差或与抗体结合的比例不称。④组织处理不及时，抗原弥散，或因组织坏死、自溶而增强抗体与组织的非特异吸附。⑤染色过程中，各步骤之间的洗涤不充分。

为了正确判断染色结果，在染色过程中应分别设置阳性和阴性对照试验。阳性对照是用已证实含靶抗原的标本片与待检标本片同时作同样处理、染色，以检验所用抗体、试剂以及操作步骤。阴性对照则除了阳性标本对照外，还应有：①空白或替代对照即以缓冲液（如磷酸盐缓冲液）或以正常动物血清取代特异性抗体，其他各步不变。②吸收试验，是抗体经相应的纯化抗原中和吸收后再作免疫组化染色。③抑制试验，是使未标记的和标记的抗体竞争结合标本中的待检抗原。各项阴性对照结果均应为阴性。

免疫组化的应用 免疫组化通过对组织内抗原（或抗体）的定性和定位，使组织形态学研究得到延伸，不仅密切了生理状态下结构和功能的关系，而且对病理情况下的形态变化、疾病发生机制、鉴别诊断等的研究都有很大帮助，因此，免疫组化已被生物学和医学界广泛应用。归纳起来有以下几方面：

显现表达特定抗原的细胞或成分 形态学上非常相似的细胞或处于不同分化阶段的细胞往往有着不同的功能状态，这些功能上的差别可以表现在结构性或分泌性特定抗原表达的差别，藉助于特异性抗体和免疫组化可予以区分，因此免疫组化是功能组织生理学的重要研究手段，在这方面应用较多的有：①内分泌细胞功能分类及其活性鉴定。②神经系统之细胞和递质定位。③对受体（如激素受体、介质受体、免疫受体等）及其配体定位。④以细胞表面标志作淋巴细胞分化亚群的鉴别。⑤对细胞外基质及微环境中成分（如各型胶原、蛋白聚糖、糖胺聚糖等）及其变化的分析。

肿瘤的免疫组化诊断 肿瘤源自各类组织，具有多种多样的抗原；而各种组织和细胞发生肿瘤时，常丢失或出现一些新抗原。免疫组化可针对这些抗原表达上的差异和变化对肿瘤作出诊断和鉴别诊断。目前用于诊断的肿瘤相关性抗原包括：①组织特异性抗原或称分化性抗原，即由正常分化性组织产生的成分，如内分泌性肿瘤分泌的各种多肽，前列腺的特异性抗原，肌组织的肌球蛋白等。②肿瘤胚胎性抗原，正常主要见于胚胎组织，成年组织中含量甚微，肿瘤时则大量出现，如癌胚抗原、甲胎蛋白等。③细胞谱系抗原，如上皮的细胞角蛋白，间叶细胞的波形蛋白，肌细胞的结蛋白，神经元的神经细丝和神经胶质细胞的胶质纤维酸性蛋白，它们都属细胞的中丝蛋白，但专一地分布于相应的组织细胞。④细胞功能表型标志，如淋巴细胞表面抗原。⑤异位抗原，常见的是由非内分泌肿瘤合成的异位激素。

用于疾病病理生理过程的研究 许多疾病，特别是炎症及免疫性损伤中，免疫组化的应用有助于解释其病理生理过程，从而认识疾病的本质。如局部病变区内证实免疫球蛋白和补体成分的存在，确立了免疫复合物或自身抗体在组织损伤中的作用。又如原位白细胞表面标志及主要组织相容性抗原的检测可显示细胞免疫反应的激活以及它们与组织损伤的关系。目前这方面应用较多的有自身免疫病或免疫缺陷病、肾小球肾炎、肝炎、器官移植、多种传染病或慢性病毒感染等，检测结果不仅对发病机制的探讨有理论意义，而且可作出免疫学分型，指导临床治疗。如免疫荧光检查现已作为肾穿刺活检诊断和分型的必要手段。

组织内病原定位检测 （1）病毒：目前常作的如：①乙型肝炎病毒的表面抗原、核心抗原、e 抗原。②EB 病毒的核抗原、壳抗原、早期抗原。③人乳头状瘤病毒。④单纯疱疹病毒。⑤巨细胞病毒。⑥流行性出血热病毒。⑦日本乙型脑炎病毒。⑧森林脑炎病毒等。病毒抗原的组织内定位不仅用于感染的确诊，且可藉此研究病毒在病变发生中的作用以及在细胞内的复制过程。对于感染的确立，还可将患者标本（含病毒）接种于培养细胞，或将已知感染病毒的细胞片与患者血清（含抗病毒抗体）反应，结合免疫组化（常用免疫荧光法），作出快速、早期诊断。

（2）细菌：主要采用免疫荧光法作快速诊断，如炭疽杆菌、军团菌、淋球菌等，可直接检查病人的标本，

或经细菌培养后再作检测。此外,也可用间接法测患者血清中之特异性抗体。

(3) 真菌:可对放线菌、白色念珠菌、弯曲菌以及隐球菌等抗原作免疫荧光检测,同样用于早期诊断。

(4) 寄生虫:免疫组化能检测寄生虫的成虫、幼虫、虫卵,以及其免疫复合物,除定 位外,更多用于发病机制的研究。目前对日本血吸虫的研究较深入,已在感染后的肝脏枯氏细胞和血管壁、肾血管球的免疫复合物中测出循环性血吸虫抗原。此外,对肝片吸虫、肺吸虫、丝虫、疟原虫、棘球蚴等均已作出相应虫体的抗原定位。

免疫学技术

免疫学技术(immunological techniques)是指根据免疫学基本规律而建立的实验技术,这种技术不仅可用于免疫学基本理论的研究,也可用于探讨疾病的发病机制和疾病的诊断。当前,它在传染病、免疫性疾病、遗传性疾病、肿瘤及器官移植上都有其广泛的应用价值。

抗原-抗体反应 抗原与抗体在体外发生特异性结合,并在电解质、补体等辅助物质参与下,出现可检测出的反应,称为抗原抗体反应。因抗体主要存在于血清中,反应中所用的抗体多取自血清,故体外的抗原抗体反应亦称之为血清学反应。这种反应是免疫学技术中为数最多、应用较广的方法。

经典抗原-抗体反应 经典抗原抗体反应是指在微生物学发展早期所建立的一些血清学方法。这些方法至今仍在免疫学中沿用,或在其方法上稍加修改而应用。

(1) 凝集反应:细菌、细胞等颗粒状抗原与其相应抗体,在适量电解质存在的情况下,能凝集成肉眼可见的小块,这一反应称为凝集反应。凝集反应操作简易可行,目前仍广泛应用于病原性细菌的鉴定和血清学诊断。凝集反应可在试管、微量滴定板或玻片上进行。测定血清中抗体含量时,一般将血清作连续倍比稀释,加入定量抗原;而测定抗原时则将抗原作连续稀释,加定量抗体,两者在一定温度条件下作用一定时间,再观察反应终点。以出现反应的最高血清或抗原稀释度作为其滴定度或效价,能相对地表示抗原或抗体的含量。因为倍比稀释的跨度大,所以这种测定方法只是半定量的。常用于诊断伤寒的伤寒血清凝集试验(肥达试验)、病原菌的血清学鉴定以及ABO血型定型试验均属凝集试验。

(2) 沉淀试验:在有适量电解质存在下,可溶性抗原(如血清、细菌培养滤液、细菌浸出液、组织浸液等)与相应抗体结合,可形成肉眼可见的沉淀,称为沉淀反应。在作定量的沉淀反应时,为了避免抗原抗体分子比例悬殊而不出现可见反应,故应稀释抗原。沉淀反应亦可在小口径试管、微量滴定板或玻片上进行。根据反应的条件不同,抗原与抗体作用后可出现环状白色沉淀或絮状沉淀。如法医学鉴定血迹、食品卫生鉴定肉的种类、鉴定炭疽的Ascoli试验、诊断梅毒的康氏试验等均属沉淀试验。

(3) 补体结合试验:是指在补体参与下,以羊红细胞和抗羊红细胞抗体(溶血素)为指示系统的抗原抗体反应。这种反应包括两个系统,一为被检系统,即已知抗体或抗原和被检的抗原或抗体以及补体;另一系统为羊红细胞和溶血素。试验时先加待检系统的抗原、抗体和补体,作用一定时间后,再加入指示系统,继续作用一定时间,然后观察结果。如不发生溶血,表示补体已被抗原抗体复合物所结合,是为阳性反应。若出现溶血,则表示被检系统中的抗原与抗体不相对应,或其中缺一,补体均不被结合而游离存在,它将与溶血系统相结合而出现溶血,是为阴性反应。此试验中反应物殊多,均需预先定量滴定,并须设各种相应的对照,影响反应的因素亦多,操作较为复杂。但其应用颇广,凡不适于以凝集反应或沉淀反应者,均可用此法检测。在临床上可用于梅毒、钩端螺旋体病、某些病毒性疾病或寄生虫病的血清学诊断。亦可用以鉴定分离出的病毒和立克次体。

(4) 中和反应:抗体使相应抗原(毒素或者病毒)的毒性或传染性消失的反应称为中和反应。中和试验可根据不同情况在体外或体内进行。临床上用以检测风湿病病人的抗链球菌溶血素O试验就是一种中和试验。

常用抗原-抗体反应

(1) 凝胶沉淀反应:这种沉淀反应是以半固体的琼脂凝胶作为介质进行沉淀试验。即将可溶性抗原及相应抗体在凝胶中发生反应。由于反应物在凝胶中可以扩散,在合适比例处两者相遇,形成白色沉淀线,易于观察和分析不同的抗原抗体系统。

双向扩散是指抗原抗体在琼脂介质中相互扩散的一种方法。将加热融化的琼脂糖在玻板上浇成薄层,凝固后打孔。抗原和抗体分别注入孔内,置湿盒内使其扩散。经一定时间后观察出现沉淀线的数目、位置及形状。如抗体浓度大于抗原浓度,沉淀线多靠近抗原位置;如两者浓度相当,则沉淀线位于两者之间。当两相同抗原向同一抗体扩散时,形成顶角融合的沉淀线。而当两抗原完全不相同时,则形成交叉的沉淀线;如两抗原有部分相同,两条沉淀线部分融合,部分交叉,因而在沉淀线的吻合处多出一个小刺。利用这种特点,可用于抗原的分析或鉴定未知抗原。此法需时较长,敏感度低,但特异性高,常用于定性试验。

(2) 免疫电泳:是双向扩散和电泳相结合的方法。先将抗原加至琼脂板内进行电泳,使样品中各成分依

泳动率和泳动方向的不同而分开，然后在与电泳方向平行的小槽内加入相应抗血清，使之扩散。经一定时间后，在抗原抗体比例合适处形成沉淀弧。可根据沉淀弧的数量、位置、外形等对样品的成分和性质进行分析。此法用量小，分辨力及特异性均高，主要用于分析抗原（如血清蛋白成分）、鉴定提取物纯度及研究抗体组分变化等。

（3）单向扩散：或称单向放射扩散是一种定量试验，用于测定标本中各种免疫球蛋白的含量。将已知量抗体与融化的琼脂混匀后浇于玻板上，凝固后打孔，加入待测抗原，次日即在抗原孔周围出现抗原抗体复合物所形成的白色沉淀环。环的直径与抗原浓度成正比。如先以不同浓度的标准抗原制成标准曲线，则可以从标准曲线上根据沉淀环直径的大小查出样品中抗原含量。

（4）对流免疫电泳：是一种将双向扩散和电泳技术相结合的方法。在pH8—8.6的缓冲液中，蛋白质抗原带负电，电泳时由阴极移向阳极。抗体虽然也是蛋白质，但其等电点较抗原高，所带阴离子少，且分子量较大，故移动缓慢，同时又因电渗作用，反向阴极移动，因此在电场作用下，抗原向阳极方向移动，抗体向阴极方向移动，形成对流，在比例最适处形成白色沉淀线。由于电场作用既限制了抗原抗体的自由扩散，也可加速泳动速度，缩短反应时间。此法操作简便，需时短暂，仅需30—60min，敏感度比双向扩散高10—15倍。缺点是特异性不高。

（5）火箭电泳：是单向扩散与电泳技术相结合的方法。将抗原加至含抗体的琼脂板上小孔内，然后电泳，抗原向阳极移动，在较短时间内，抗原泳动后和琼脂板内的抗体形成火箭状沉淀峰。沉淀峰的高低与抗原浓度成正比，根据测出沉淀峰的长度，与一定量抗原测得的标准曲线比较，即可得知标本中的抗原量。此法敏感度与单向扩散相同，操作需时短则为其优点。

（6）间接凝集试验：这类凝集试验常将抗原或抗体吸附至无关的载体颗粒上，使之成为致敏载体颗粒，它与相应的抗体或抗原相遇后，由于抗原和抗体在载体上结合，使载体颗粒发生可见的凝集现象。可供作为载体者，有红细胞、聚苯乙烯胶乳（Latex）、活性炭或硅酸铝颗粒等。以红细胞作为载体的凝集试验称为血凝试验，而以聚苯乙烯胶乳微球作为载体者称胶乳凝集试验。在进行间接凝集试验时，常将可溶性抗原吸附或偶联至载体颗粒上，与相应抗体结合，载体颗粒凝集。此试验可用于测定细菌、病毒、螺旋体的抗体，也可用于检测自身抗体，如抗核抗体、抗甲状腺抗体等。

间接凝集抑制试验则是将可溶性抗原先与相应抗体混合，然后再加入抗原致敏的载体颗粒，由于抗体已与可溶性抗原结合，不能再与致敏的载体颗粒发生间接凝集反应，不出现凝集反应。用这试验检测标本时，不发生凝集者为阳性反应，而出现凝集则为阴性反应。临床上的胶乳妊娠试验即用此法来检查孕妇尿中的绒毛膜促性腺激素（hCG）。

反向间接凝集试验则是将抗体吸附在载体颗粒上，用以检测抗原的试验。这种方法对于检测微量抗原具有较高的敏感性。一般病原体抗原在疾病过程中比血清抗体出现早，故用此法检查病原体抗原时，常可达到早期诊断的目的。常用以检查血液中HBsAg或甲胎蛋白等。

（7）协同凝集试验：是以金黄色葡萄球菌作为IgG抗体的载体而进行的凝集反应。此菌细胞壁成分A蛋白能与人及多种哺乳动物（猪、狗、豚鼠等）血清中IgG类抗体的Fc段发生结合，IgG的Fc段与A蛋白结合后，两个Fab段暴露在葡萄球菌菌体表面，仍保持其正常抗体活性和特异性。当其与特异抗原相遇，出现细菌的凝集。此试验已用于流行性脑膜炎、伤寒、布氏杆菌病的早期诊断。

（8）抗球蛋白试验：是一种用以检测不完全抗体的血凝反应。不完全抗体虽可与抗原结合，但结合后不出现可见的反应。如此时在试验中加入抗人球蛋白抗体，则可将已与抗原结合的不完全抗体连接起来。如抗原存在于红细胞上，则经抗球蛋白抗体作用后的红细胞可以凝集，出现红细胞凝集的血凝反应。此试验原系用以检查抗红细胞Rh抗体，并也推广应用于布氏杆菌不完全抗体的检查。

补体的检测

总补体活性（CH_{50}单位）的测定　测定血清中总补体活性一般用50%溶血试验。补体能使抗羊红细胞抗体（溶血素）致敏的羊红细胞发生溶血。在这种溶血反应中，如将补体用量作为横坐标；溶血百分率作为纵坐标，绘成溶血曲线，可得到一个清晰的"S"形曲线。在50%溶血周围，"S"形曲线斜度最陡，几乎成为一条直线。因此在此范围内，补体的用量稍有变动，就可对溶血百分率发生很大的影响，所以用50%溶血作为终点要比100%终点更为敏感、可靠。

如以50%溶血百分率作为终点，补体浓度（x）和溶血百分率（y）之间存在一定量关系，可以下列公式表示：

$$x = k\left(\frac{y}{1-y}\right)^{\frac{1}{n}}$$

等式两边取对数，上述公式成为：

$$\log x = \log k + \frac{1}{n}\log\left(\frac{y}{1-y}\right)$$

式中 k 代表 $y=0.5$ 时 x 的数值。$\frac{1}{n}$ 是一常数，代表曲线的斜率。如以 $\log k$（实验中所用补体的体积）对应 $\log\frac{y}{1-y}$ 作图，可近似地绘成一条直线。

补体CH_{50}单位的测定，就是将反应条件规定为最

适浓度的溶血素，用以来致敏 5×10^8 的羊红细胞，在 7.5ml 的反应容量中，经 37℃孵育一定时间后，能产生 50%溶血所需的补体绝对量。

补体成分的测定　将致敏红细胞（EA）与待测血清相混，再加入“补体试剂”。这种试剂中含有使致敏红细胞发生溶解的所有补体成分，但缺少待测血清中所需测定的补体成分。它可以是某一补体成分有所缺陷的血清；也可以是以理化方法处理血清以除去或灭活某一补体成分的血清。如果出现溶血则表明待测血清中存有所需测定的补体成分；不出现溶血表示待测血清无所需测定的补体成分。这种测定方法可用单向放射溶血法作定量试验，也可在试管中进行测定 50%溶血点。下表中列出测定补体成分时所用的指示细胞和“补体试剂”。

测定补体成分的指示细胞和“补体试剂”

需测补体成分	指示细胞	“补体试剂”
C1	EAC4（豚鼠）	C1 试剂
C4	EA	C4－缺陷的豚鼠血清
C2	EAC4（人）	C2 试剂
C3	EAC1,4,2（豚鼠）	C5 －9（NH_3 处理的豚鼠血清）
C5	EAC1,4_{oxy},2,3	C5－缺陷的小鼠血清
C6	EAC1,4,3,（人）	C6－缺陷的家兔血清
B 因子	EA + EGTA + Mg^{++}	B－缺陷血清（50℃处理）
D 因子	EA + EGTA + Mg^{++}	D－缺陷血清（Sephadex G75 排除峰）

免疫标记技术　免疫标记技术是将标记技术与抗原－抗体反应相结合的一种技术，亦可用于抗原或抗体的检测。标记物（荧光素、酶类、核素等）与抗体或抗原结合后，并不影响其免疫活性，仍能与其相应抗原或抗体发生特异性结合。这种方法尚可用以观察抗原、抗体或免疫复合物在组织中的定位和分布。

免疫荧光法　是指用将荧光素结合于抗体成为荧光抗体而进行的抗原抗体反应。常用的荧光素有异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate, FITC）和罗丹明（lissamine rhodamine B200, RB200）。免疫荧光技术有直接法、间接法和补体法三种。直接法是荧光素直接标记抗体，然后将荧光抗体加至固着于玻片上的标本，如组织切片、细菌涂片或压迹片，作用一段时间后冲洗以除去未结合的荧光抗体，干后镜检。此法的特异性高，但对每一种检测的抗原均需制备相应的荧光抗体，实际工作中多有不便。

间接法则是将荧光素标记于抗球蛋白抗体（抗抗体）上，检测时，先使抗体或抗体与相应抗体或抗原在玻片上作用一段时间，冲洗后再加抗抗体荧光抗体，作用后冲洗，然后镜检。此法的优点是制备一种抗球蛋白荧光抗体，即可用于多种抗原抗体系统的检查，既可用以检测抗原，亦可用以测定抗体。此外，因为球蛋白抗体分子有多个抗原决定簇，能结合多个荧光抗体分子，故可起到放大作用，因而其敏感性较直接法高 5—10 倍。补体法实际上是间接法的一种改良方法。在抗原抗体作用时，加入补体，形成抗原－抗体－补体复合物，然后再用抗豚鼠补体 C3 的荧光抗体染色，使复合物发生荧光，镜检。

免疫荧光法亦可用于在一悬液内特定细胞的鉴定，即鉴定活细胞上的抗原。如将已染色的活细胞通过流式细胞仪（flow cytometer）；如荧光激活细胞分离器（fluorescence－activated cell sorter, FACS），此仪器能测出每一细胞的荧光强度，而细胞可以荧光的亮度不同而分开。因此，如果带有不同表面抗原的不同细胞群体以不同的荧光抗体染色后，就可用此技术来进行分离。一般先将拟分离的细胞相应抗体（多用单克隆抗体）与荧光素结合制成荧光抗体，然后用已染细胞悬液，细胞经仪器中的喷嘴流出，每一微滴只含有一个细胞。微滴经过检测器时，通过激光照射。借助光电效应，微滴通过电场时可出现不同偏向。正向散射测定细胞体积大小，90°光散射表示其颗粒性，并以红色荧光和绿色荧光测定两类不同的细胞表面标志。流下的微滴经偏振板控制，并在电脑的控制下，根据一些测定指标而分别收集于不同的收集器内，收集不同类型的细胞，并以数字显示细胞数量。这一技术能以每秒高达 5 000 个细胞的速度分集细胞，纯度在 90%—99%之间，细胞活性不受影响。

免疫酶标记法　是指用酶来标记抗体或抗抗体而进行的抗原抗体反应。这种方法的原理和操作过程基本上与免疫荧光法相同，所不同的仅在于此法用酶代替荧光素来标记反应物，后再用酶的底物显色，根据酶物被酶分解后出现的显色反应深浅来反映待测标本中抗原或抗体的含量。常用的酶有辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase, HRP），多用二氨基联苯胺（diaminobenzidine, DAB）作为酶的底物。

酶连免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）是根据免疫酶标法原理发展的一种技术。基本方法有三种：间接法、双抗体（夹心）法和抗原竞争法。检测抗体时多用间接法。间接法 ELISA 与免疫荧光间接法的操作步骤相同，仅以酶标抗体代替荧光抗体。反应出现的显色反应可用肉眼观察，或用光电比色计或酶标仪测定。根据颜色的深浅推算抗体含量。检查抗原一般多用双抗体或抗原竞争法；前者将特异抗体吸附于固相载体（微量滴定板或琼脂糖小珠），后加待检标本，洗涤后再加酶标的特异抗体，加底物后观察显色反应。后者与前者的步骤相同，只是中间步骤有区别，即加入适当比例混合的可能含有抗原的待检标本和酶标记的抗原至已致敏的载体孔中。色深者表

示酶标记抗原量多。

用于病理组织学中的免疫酶标记法为过氧化物酶－抗过氧化物酶法（peroxidase－antiperoxidase，PAP）。方法是先将过氧化物酶（P）免疫家兔制成抗过氧化物酶抗体（AP），P与AP结合成为PAP，此复合物是兔的Ig。操作时先将兔抗组织抗体（Ab1）加入组织切片（内含待测抗原），作用后洗涤，再加羊抗兔组织抗体（Ab2），充分反应后再洗涤，然后加PAP，作用后又一次洗涤，最后加酶底物，比色。

生物素－亲合素系统标记法 利用生物素－亲合素系统（biotin－avidin system）标记抗体发展成为一种新型的生物放大技术。亲合素由四个亚单位组成，对生物素有极强的亲合力。生物素易于和蛋白质（抗体球蛋白或酶类）结合，被结合的蛋白质且不改变其活性。这样，亲合素分子与多个生物素结合，而生物素又可大量地连接在酶标记物上，因而起到多级放大作用，显著地提高试验的敏感性。此外，其特异性和稳定性都较好，故除在酶连免疫技术中广泛应用外，亦可用于放射免疫、免疫荧光和免疫电镜技术。

放射免疫测定法 是采用核素标记技术进行抗原抗体反应的检测方法。它将放射性核素标记物的高度敏感性和抗原抗体反应的高度特异性结合起来，而且具有精确性好、样品用量少、易于规范化和自动化等优点。缺点是需配备特殊仪器设备，且有一定的放射性危害。但因其具有能测出ng或pg水平的高度敏感性，故其应用甚广。

此法的原理为竞争结合测定法。以定量抗体（Ab）加至一系列管内，每管加少量的一定量标记抗原（Ag*）和递增量的未标记抗原（Ag）。作用一定时间后将结合了抗原（标记的和未标记的）的抗体和游离的抗原（未与抗体结合的标记的和未标记的）分开。可用50%饱和硫酸铵从混合物中将抗体连用结合的抗原沉淀，或用第二抗体（抗免疫球蛋白抗体）将第一抗体和结合的抗原沉淀下来。最后分别测Ag*－Ab，Ag－Ab复合物（B）和游离的Ag*，Ag（F）的放射活性，计算B/F或B/T（T＝B＋F），绘制B/F（或B/T）对Ag量的关系曲线。未知样品中的抗原量用同法操作和计算，即可从标准曲线求出其数值。

放射自显影法是将含放射活性的标本覆盖于X线胶片上，检测放射性核素的存在而反映抗原抗体反应中反应物含量的一种方法。例如甲胎蛋白的放射火箭电泳自显影法就是在待检标本中混入极微量核素标记的甲胎蛋白，并随待检标本中的甲胎蛋白一起泳动，与沿途的抗体形成复合物。以X线胶片感光、显影、定影后，可显示出火箭状沉淀峰。它的敏感度比火箭电泳高500倍左右。放射自显影法还可用于组织切片中抗原抗体反应的定位。

放射变应原吸附试验（radioallergosorbent test，RAST）可用以检测特异性IgE。将变应原与溴化氰活化的固相免疫吸附剂Sephadex颗粒或纸片结合，然后将待检血清（内含特异性IgE和其他抗体）加入，此时IgE和IgG类抗体都可与固相免疫吸附剂上的变应原结合。作用后洗涤离心，加入^{125}I标记的抗IgE血清，它只与结合在变应原上的IgE发生反应，作用后再洗涤，测Sephadex颗粒或纸片的放射活性。放射活性与血清中IgE含量成正比。此法敏感性极高，可达40pg/ml。

免疫电镜技术 用电镜检查电子致密物质标记抗体，并与相应抗原发生反应称为免疫电镜技术（immuno－electron microscopy，IEM）。常用的电子致密物质有铁蛋白、辣根过氧化物酶等。标记抗体能与微生物抗原或组织切片上的抗原结合，电镜图象呈致密的阴影。此法可用于检测、鉴定和定位抗原，或用以研究免疫性疾病的发病机制。

免疫印迹法 在很多情况下，必须在一复杂的混合物中鉴定抗原的生物化学特性，此时免疫印迹法就是极为有用的一种方法。进行免疫印迹法时，先将检材经SDS－聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS－PAGE）或等电聚焦法处理，使检材中混合物的诸成分按分子量大小或等电点的差异而分开。后将其置于硝酸纤维膜上，在转移电泳槽中转移。硝酸纤维膜面向正极。在一定的转移电流下（0.75A）转移一定时间。转移完毕后，将硝酸纤维膜取下，反覆洗涤。将转移后的硝酸纤维膜剪成小条，置于反应板，洗涤数次。用0.5%牛血清蛋白封闭后加入稀释的特异性抗血清，洗涤后再加入酶标抗免疫球蛋白抗体，作用一定时间后加入底物，显色。根据免疫印迹法出现的抗原抗体复合物带，可对特定抗原的生化特性进行分析和鉴定。

淋巴细胞实验技术

淋巴细胞是免疫学研究的重要对象，汇集各种以淋巴细胞为研究材料的实验方法，统称为淋巴细胞实验技术（technique for lymphocytes experiments）。常用的有淋巴细胞分离技术、淋巴细胞功能检测、淋巴细胞杂交瘤技术等。

淋巴细胞分离法 根据形态及功能的差别，淋巴细胞有多种，根据不同的研究要求，可用不同的实验方法将所需的淋巴细胞分离出来。

密度梯度离心法 此法多用作外周血液中单个核细胞的分离，能分离到大多数的外周血单个核细胞。将肝素抗凝的外周血用Hanks液稀释后，叠加至比重为1.077±0.001的聚蔗糖－泛影葡胺上。由于血细胞比重的不同，故在离心后单个核细胞悬浮在上下层界处，呈云雾状态的白色环带。吸出云雾层便可得到单个核细胞悬液。单个核细胞内包含有T淋巴细胞、

B淋巴细胞、巨噬-单核细胞,以及NK细胞和K细胞等。

花环形成 人类T淋巴细胞的表面带有绵羊红细胞受体,或称E-受体,它为CD2分化抗原,能与绵羊红细胞上的配体相结合,绵羊红细胞就因而粘附于T淋巴细胞的周围,形成花环状的细胞团。形成花环的T淋巴细胞又可与羊红细胞解离,这样可以与其他细胞群相分离,而花环形成可用作分离T细胞的一种方法。

置盘法(panning) 此法可用作分离免疫活性细胞或淋巴细胞亚群。特异性抗体能以非共价键方式结合至塑料板或盘的表面。如将带有抗原的细胞悬液加至已吸附有抗体的板或盘上,则能与抗体结合,而不带抗原的细胞悬液不能与之结合而被洗去。结合至板或盘上的细胞可因改变作用条件或以酶消化 法处理而从板或盘上分离。如用抗CD4或CD8抗体进行置盘法,可分离T_H和T_S细胞;用抗Ig血清作置盘法分离T与B淋巴细胞。

克隆化(cloning) 克隆化是指在体外培育成为具有特殊免疫功能的淋巴细胞亚群的方法步骤。如用此法培育成T细胞的抗原特异性细胞株,具有T细胞亚群的功能。由于这种方法的始用就不必经常从动物中分离出原发细胞株,因为这种细胞株能够在体外长期培养,并保留其免疫活性和功能。培育T细胞克隆的步骤一般是先以特异性抗原免疫动物(如小鼠),一周后取其淋巴结细胞作为原始细胞。将原始细胞与抗原和同系动物的饲养细胞(多用正常动物胸腺细胞或脾细胞)在体外培养4d。然后取出活化的T细胞在加入IL-2后在体外培养4d。最后用特殊方法检测培养细胞的功能活性,是为T细胞克隆或细胞株。

淋巴细胞功能检测

抗体形成细胞的检测 体外抗体形成细胞的检测亦称PFC(plaque-forming cell)测定。这种方法是检查B细胞,特别是浆细胞形成抗体能力的试验,可用以了解这些细胞的动力学变化,作为抗体免疫状态的指标。将一定量洗涤过的绵羊红细胞经静脉或腹腔注射小鼠,4d后取出脾脏,制成脾细胞悬液,加入含有羊红细胞的琼脂糖介质中,倾注平板,使成薄层。孵育后加入豚鼠补体,经二次孵育后,由于PFC所分泌的抗体致敏了周围的羊红细胞,经补体作用而使羊红细胞溶解,形成空斑,所以本试验尚可称之为溶血空斑试验。

溶血空斑试验有两类:①直接法:是用异种动物红细胞作为抗原免疫动物,测定具有与补体结合力强的IgM类抗体形成细胞。②间接法:是将可溶性抗原加佐剂免疫动物,取免疫后的脾细胞加入指示细胞(如结合了可溶性抗原的绵羊红细胞)、补体及抗IgG抗体。因可溶性抗原所诱发者主要为IgG类抗体,结合补体的能力较IgM弱,不足以引起溶血。但当加入抗Ig抗体后,使IgG与抗IgG抗体结合,则可促进溶血空斑的形成。因本试验需加入抗IgG抗体,故称为间接法。

T细胞总数测定 常用E-花环试验测定T细胞总数。试验要点是将分离的人外周血单个核细胞与绵羊红细胞按一定比例混合,在适当条件下孵育数小时,涂片,染色,计数花环百分率。正常人数值为60%—70%。

T细胞亚群检测 T细胞亚群细胞表面多带有不同的分化抗原,可用对分化抗原特异的单克隆抗体来进行检测。一般采用间接免疫荧光法测定,例如先用抗CD3的单克隆抗体与人T细胞作用,再加荧光素标记的抗鼠球蛋白抗体作用,观察结果。阳性反应细胞均属成熟的T细胞。然后再用抗CD4及抗CD8单克隆抗体分别进行检测,可确定T细胞亚群,为辅助性/诱导性T细胞、或为抑制性/细胞毒性T细胞。

淋巴细胞转化试验 是指T细胞在体外培养时,可因特异性抗原或有丝分裂原(PHA、Con A)的刺激转化为淋巴母细胞,成为体积较大,胞浆丰富,核膜清晰,核质疏松,有明显核仁,且能进行细胞分裂的细胞。这种细胞中蛋白质和核酸的合成明显增加,细胞摄入核苷酸的量增高。这种转化率实际上也反映T细胞增殖分化阶段中的免疫应答反应,也表示机体的细胞免疫功能水平。试验方法主要有两种:①形态学方法,即在培养后观察淋巴细胞的形态学变化,计算转化为淋巴母细胞的百分率。②核素掺入法。在细胞培养过程中加入^{3}H胸腺嘧啶核苷(^{3}H-TdR)。由于淋巴细胞转化时核苷酸合成增加,^{3}H-TdR作为合成DNA的原料而被摄入转化细胞中的量大为增加。在培养结束时测定细胞内核素的掺人量,并与未加刺激物的对照结果作比较,算出刺激指数。一般刺激指数>3者为反应阳性。

移动抑制试验 是检查T细胞效应功能的一种方法。即致敏的T淋巴细胞在相应抗原刺激下,释放出移动抑制因子。它是一种淋巴因子,能抑制巨噬细胞或白细胞的移动或游走。这种方法是特异性细胞免疫功能的检查方法。试验进行步骤可分为一步法(直接法)和二步法(间接法)两种。前者是将被检淋巴细胞、抗原和巨噬细胞或白细胞共同培养,然后观察巨噬细胞或白细胞移动被抑制情况。后者则将待测淋巴细胞和抗原共同培养,使其释放出移动抑制因子,然后取含有移动抑制因子的上清液与巨噬细胞或白细胞培养,观察抑制移动的效应。前法简便,应用较广;后法敏感且准确。试验结果以移动指数表示。一般移动指数在0.8—1.2之间为正常值,低于0.8表示有抑制作用,为阳性反应。

细胞毒试验 (1)细胞参与的细胞毒试验(cell-mediated cytotoxicity,CMC):致敏的T淋巴细胞再次接触抗原能成为杀伤性T细胞(T_C细胞)。T_C细胞可杀伤

带有特异性抗原的靶细胞。作此种细胞毒试验时,先用核素(^{51}Cr、^{125}I、^{14}C)标记靶细胞,然后将效应性淋巴细胞或效应细胞与靶细胞按一定比例混合,培养一段时间后,测定核素的释放量。核素释放量愈大,说明效应细胞杀伤靶细胞的能力愈强,亦即 T_C 细胞的杀伤功能强。

(2) 抗体介导的细胞毒试验(antibody dependent cell - mediated cytotoxicity, ADCC):此试验中的效应细胞为K细胞。K细胞本身无识别靶细胞上抗原的能力,但其表面带有IgG的Fc受体,当靶细胞上抗原与相应IgG类抗体的Fab段结合后,K细胞被吸引与靶细胞结合,使靶细胞裂解。试验的方法步骤与CMC试验相同,但在试验中需加入特异性抗体。

(3) 自然杀伤细胞毒试验(natural killer cytotoxicity):自然杀伤细胞也是一种淋巴细胞,但是这种细胞不需要预先致敏,也不依赖抗体或补体就能发挥细胞毒作用。体外测定NK细胞活性亦用核素释放试验,但须选用对NK细胞作用敏感的靶细胞,如K562细胞。靶细胞经核素标记后,与NK细胞按一定比例混合,经一定时间作用后测定核素释放量。核素释放量越高,NK细胞活性也越高。

淋巴细胞杂交瘤技术 通过淋巴细胞杂交瘤技术由单个B淋巴细胞产生的针对单一抗原决定簇的抗体,称为单克隆抗体。细胞杂交是20世纪60年代所建立的一项新技术。细胞杂交系指细胞的自身融合或在细胞融合剂的作用下使种内或种间细胞融合成为一新的细胞或杂交细胞。杂交细胞具有亲本细胞的细胞核,经有丝分裂后成为两个单核子细胞。其核内含有亲本细胞的染色体。在免疫学领域内,利用瘤细胞在体外能大量增殖的特性,与B淋巴细胞或T淋巴细胞融合成为B或T杂交细胞系或B细胞或T细胞杂交瘤。它们既具有瘤细胞易于在体外大量增殖的特性,又能表现B细胞或T细胞的免疫学性质。如B细胞杂交瘤经过反覆单个细胞培养或克隆化(cloning)后,可形成既具有产生和分泌特异性抗体的能力,又能在体外长期生长繁殖,并产生同源性抗体,所产生的抗体即为单克隆抗体。

利用B细胞杂交瘤技术获取单克隆抗体,提供细胞融合的亲本细胞之一是免疫脾细胞,另一亲本细胞是浆细胞骨髓瘤细胞。这两种亲本细胞的种系距离越近,融合越易成功,所以理想的杂交应当是鼠 - 鼠或人 - 人的细胞杂交。所选用作杂交的骨髓瘤细胞应当是既不合成又不分泌免疫球蛋白重链或轻链的小鼠骨髓瘤细胞系。此外,骨髓瘤尚须有核酸代谢旁路酶的缺陷。核酸代谢旁路酶有次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转化酶(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT)和胸苷激酶(thymidine kinase, TK)。嘌呤和嘧啶的主要生物合成途径可被叶酸拮抗物——氨基喋呤(A)所阻断,但当细胞含有HGPRT酶和TK酶时,可利用外源性胸苷(T)和次黄嘌呤(H)通过旁路合成DNA。缺少其中任何一种酶,DNA的生物合成就不能进行,细胞即告死亡。因为脾细胞虽然含有这两种酶,但它们不能在培养液中存活和增殖,所以未融合的脾细胞或自身融合的脾细胞都将死亡。骨髓瘤细胞本身就是HGPRT酶或TK酶的缺陷型,它不能利用外源性次黄嘌呤或胸苷来合成DNA。所以未融合的骨髓瘤细胞或自身融合的瘤细胞也将很快地死亡。只有瘤细胞与脾细胞融合后所形成的杂交细胞能够在根据这一原理而设计的HAT选择培养液中生长繁殖,因为它既带有脾细胞的HGPRT酶和TK酶的基因,补偿了骨髓瘤细胞的缺陷,也具有瘤细胞在体外大量增殖的能力。

因为细胞融合的自然发生率一般都很低,所以必须采用细胞融合剂。常用的融合剂为聚乙二醇(PEG),它能使细胞膜表面的脂类分子间物理构型重新排列,细胞膜易被打开,便于细胞发生融合。细胞融合时应取新鲜制备的免疫脾细胞悬液和处于生长对数期的小鼠骨髓瘤细胞悬液,两者按脾细胞/瘤细胞的比例为1/1—10/1的比率混合。一般增加瘤细胞的比率可以增加抗体阳性的克隆数目。

可以用免疫学方法来检测杂交细胞是否产生特异性抗体,如免疫荧光法、酶联免疫吸附试验、固相放射免疫测定、微量细胞毒试验、间接血凝法等。选用的检测方法主要根据抗原的性质和试验的条件而异。关键在于要防止生长迅速的无分泌抗体能力的融合细胞在数量上超过抗体阳性且生长缓慢的融合细胞。具体的措施是使抗体阳性的融合细胞尽早克隆化,即将其挑选出来进行繁殖,使之成为具有单一特异性的细胞克隆。因之,为了使阳性杂交瘤细胞得以真正纯化,常须反覆进行单个细胞培养或克隆化。克隆化的方法常用有限稀释法,即采用连续稀释法,使每一培养孔中仅含有0.5—1个细胞,经培养后出现一个集落的生长。

经过反覆克隆化的阳性杂交瘤细胞克隆可在体外进一步扩大培养,收获培养液,经过纯化、浓缩、鉴定而获得高效价的单克隆抗体。但欲得大量高效价的单克隆抗体最有效的方法还是将杂交瘤细胞克隆接种至经无菌石蜡或四甲基十五烷处理过的小鼠腹腔。小鼠腹水内的单克隆抗体效价较培养液中者为高。已获得的抗体产生阳性杂交瘤细胞应用深度低温(-196℃)液氮保存,防止传代过程中发生细胞性状的改变(如染色体丢失等)。在使用前解冻复苏。

应用淋巴细胞杂交瘤技术所获得的单克隆抗体,其分子结构、氨基酸顺序、特异性等都是一致的纯化抗体,而且在培养过程中只要没有发生细胞的突变,不同时间所产生的抗体都保持同样的结构和功能,而且一

旦取得产生抗体的细胞株，即可在体外用培养的方法源源不断地获取很纯的单克隆抗体。因之，这种产生抗体的方法是其他方法所不能比拟的，有其无比的优越性。自杂交瘤技术问世后，已在医学的各个领域内得到广泛的应用，取得巨大的成效，不但解决了许多悬而未决的问题，也推动了免疫学以及整个医学的进展。由于这个被誉为免疫学中的技术性"革命"在各方面的丰硕成果，它的创始人 Köhler 和 Milstein 获得 1984 年诺贝尔医学生理学奖。

在利用单克隆抗体进行免疫诊断上，在细菌、支原体、衣原体、寄生虫和病毒性感染中均有应用，用以检查这些感染的病原体（抗原），或作血清学试验，以检查特异性抗体。其中用于鉴定病毒和寄生虫的研究是最活跃的领域。这些单克隆抗体具有敏感性高、特异性强和较少发生交叉反应的优点。单克隆抗体亦可用于寻找肿瘤的特异性抗原或利用相对特异的单克隆抗体来进行肿瘤的分类和鉴别诊断。如能获得抗肿瘤特异性抗原的单克隆抗体，则有可能用以对肿瘤及转移病灶进行定位诊断，并可确定肿瘤的大小，有助于肿瘤的早期诊断和治疗。

通过不同单型细胞计划免疫所获得的单克隆抗体能够识别 HLA－A、B、C、DR 等抗原的多态性。由于它们可大量获得，特异性高，故能制备出一整套标准的定型抗体，便于 HLA 的分型，可取代以往所用的从产妇筛选的定型血清。抗 HLA 单克隆抗体的制成不但推动了器官移植工作，也为免疫遗传的研究创造了很好的条件。

关于抗淋巴细胞表面分化抗原的单克隆抗体已有大量报道，这项研究也是最早进行的，特别是在 T 细胞表面分化抗原的研究。目前根据免疫细胞表面分化抗原单克隆抗体的研究成果，已建立了免疫细胞的 CD（clusters of differentiation）系统，作为基础免疫学研究的基础，也可以用以作为鉴定白血病类型的依据，有利于估计预后和制定治疗方案。

自 1982 年以来，已有抗 hCG、前列腺素、生乳素、转铁蛋白、尿激酶和 ABO 血型等单克隆诊断试剂盒进入国际市场，今后将会有更多的试剂盒供应。如用抗人 hCG 试剂盒作妊娠试验，比常规妊娠试验的敏感性高，受孕后 10d 即可检出阳性反应。

应用单克隆抗体作为一种治疗手段，目前尚处于探索阶段，但已在三个方面应用单克隆抗体作治疗：①在中毒或感染危象时，应用单克隆抗体作被动免疫治疗。②以单克隆抗体作为免疫抑制剂进行免疫抑制疗法，如用以中和自身抗体治疗自身免疫病、用抗 IgE 单克隆抗体中和体内过高的 IgE 治疗过敏反应等。③载运治疗药物作"导向"治疗。使用单克隆抗体与抗癌药物、放射性核素、毒素或淋巴因子的共价交联物，导向性地将药物载运至肿瘤组织，发挥选择性的杀伤肿瘤细胞作用，起到治疗效果。然而单克隆抗体在人类中的广泛使用尚取决于人类单克隆抗体是否制备成功。目前人－人 B 淋巴细胞杂交瘤细胞株虽已建立，但产量不高，且不够稳定。在体内使用单克隆抗体之前，尚有循环中抗原的影响、肿瘤细胞抗原调变、宿主的免疫应答、过敏反应的发生、单克隆抗体在体内的活性和效应机制等问题，必须得到合理的解决。

细胞电位记录

藉助于一些电生理仪器将细胞，特别是可兴奋细胞的膜内外电位差及活动时的动作电位，通过引导电极等而显示或记录下来的过程，即为细胞电位记录（cell potential recording）。所涉及的仪器有生物电放大器、阴极射线示波器及电刺激器等，并可通过照相机、磁带录音机、微型电子计算机等将其记录下来。

细胞电位记录中常用的方法有以下几种：

细胞外记录　细胞外记录法（extracellular recording）是把引导电极安放在神经组织的表面或附近，引导神经组织的电活动。由于活动部位的神经元产生去极化，未活动的部位处于正常极化状态，在容积导体中的两部位间由于其电位不同，电流从一点流向另外一点。放置于细胞表面的电极就会记录出两者之间所产生的电位差。细胞外微电极记录的方便之处是电极不插入细胞。

微电极　常用微电极有以下几种：

（1）玻璃微电极：玻璃微电极一般可用拉制仪自己拉制。各种实验对微电极尖端口径大小要求并不相同，因此，拉制符合要求的微电极极为重要。首先，毛细玻璃管胚需按玻璃器皿清洗要求处理、烘干。然后分两次拉制，第一次拉制成较粗的毛胚，第二次再拉制成合乎要求的成品。尖端直径可在显微镜下校验、观察其形状和尖端开口，以及尖端直径是否符合要求。如作为细胞内记录的微电极，为了减少穿刺细胞时的损伤，可把微电极尖端磨成斜口，这样的尖端也不易被阻塞。拉制好的微电极，尚需充灌盐溶液以保证电极的导电性。灌充液在细胞外记录可用 3.0mol/L NaCl 溶液，而细胞内记录时则常用 2.0mol/L KCl；也可以用含旁胺天蓝的 0.5mol/L 醋酸钠溶液（pH7.7）。后者的优点是在记录电位后，通以阴极电流 2—10μA 5—10min，可将旁胺天蓝泳出而标记出电极尖端位置。充灌液体的方法现在较为常用的是玻璃纤维吸引法。充灌完毕的电极尚需测量其电阻。一般电阻愈大，表示电极尖端愈细。一般微电极电阻在 5—20MΩ 是可用的，其尖端直径约在 3—5μm。电阻过小（如 1—2MΩ）表示电极尖端可能已折断。

（2）金属微电极：金属微电极广泛用于神经、肌肉细胞外记录。它具有电阻低、机械强度高、电噪声低的

优点，尤其适合于慢性埋藏电极实验。不锈钢、钨等金属丝均可利用，以钨丝较为常见。钨丝制成电极时，其尖端要磨成锥形，直径约0.1mm。制成后尚需经过腐蚀、绝缘等处理后才可使用。

(3) 多管微电极：如要测试某种药物、激素等对单个神经元的作用时，则需制作多管微电极。多管微电极制作要比单管微电极复杂得多。

细胞外电位的波形　细胞外电位的波形因记录的细胞而不同。如在周围神经记录时，发生兴奋的局部去极化使电位从正变为负，这样与邻近部位（仍为正电位）形成局部电流，电流从正向负流动，而当新的部位兴奋再变为负，静止部位和开始复极化部位电位都较为偏正，电流总是向着新兴奋部位，这样可以记录到一正一负一正的三相波。当记录中枢神经系统神经元单位放电时，根据记录电位的波形和潜伏期可以区别是胞体还是突起发生的。如把电极放在核团内记录单位放电时，所记录的神经元在接受由其他神经元传来的兴奋或抑制性的信号而被激活时，可在所记录的神经元的被激活的部位和该神经元的其他部位之间形成局部电流，即会有电源和电穴之分。根据电极的位置与电源和电穴的关系，所记录到的波形不同，或是向下的（正电位）、或是向上的（负电位）。但是，由于中枢神经系统内的容积较小，电场中的电流线会被压缩而改变，血管、结缔组织的导电系数不同，以及不同神经元的活动又不一定都同步，所以中枢神经系统的细胞外记录所得的波形变化很大。因此，对中枢神经系统细胞外记录着重在放电的频率，而不去分析波形的大小。

细胞内记录　细胞内记录就是要把引导电极插入细胞内，与膜外的电极形成一个环路，故能记录细胞内外电位差。一般以细胞外作为零，故能测出细胞内电位差值，即测量出膜电位的大小，还能测出兴奋性突触后电位（EPSP）和抑制性突触后电位（IPSP）、终板电位（EPP）以及动作电位（AP）。要成功地、持久地进行细胞内单位放电记录，除要具备必需的设备外，还要注意两点：① 实验台及实验动物必需保持充分稳定。② 必须用合格的微电极。与细胞外记录类似，不同的细胞对微电极的尖端口径大小、阻抗等的要求也不相同。

电压箝　电压箝（voltage clamp）是一种研究细胞膜上离子通道离子流的技术。已知离子通道活动是各种生理活动的基础。由于离子通道的活动，使膜两侧离子分布有一定的动态规律。这种动态变化是细胞兴奋性、产生电信号以及电活动的基础。离子通道激活后，产生的离子流是形成动作电位的基础。可兴奋细胞在接受刺激后产生兴奋，然后测定膜电压，就可以确定离子通道处于何种功能状态。但是在动作电位形成过程中所产生的离子流又可影响膜电位，而膜电位的变化又会影响该离子通道的功能状态，即影响该离子的通透性。电压箝技术是通过插入细胞内的一根微电极向细胞内补充电流，补充的电流量正好等于跨膜流出的反向离子流，这样即使膜通透性发生改变时，也能控制膜电位数值不变，经过离子通道的离子流与经微电极施加的电流方向相反，数量相等。因此，利用此技术可以测定细胞兴奋时离子电流的量，为一种较好的定量测定。由于膜通透性改变迅速，故在装置中要加入一个高频响应的放大器，以达到能连续快速自动调整注入电流，使膜电位保持恒定。其实验装置原理见图1。图1中V电极（银丝电极）插入细胞，另一端与

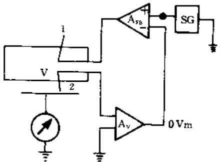


图1　电压箝实验装置原理图

1. 插入细胞的I电极　2. 插入细胞的V电极，与示波器相联 A_{FB}　高频响应反馈放大器　A_V　放大器　SG　信号发生器

示波器相联结，信号从此电极输入到一个高频响应反馈放大器（A_{FB}）时，就有电流输出到插入细胞内的另一个电极（I电极）。当来自细胞内的膜电位与箝制电压不在同一电位水平时，则在放大器（Av）的两端存在电位差，放大器就向细胞输出电流，使细胞的电压维持于预置的箝制电压水平，从而形成负反馈过程。具体过程可简述如下。如实验标本为一神经元的轴突，实验时先把电压箝制在膜静息电位的水平，如 -70mV，则电路中没有电流经过。第二步把调制电压由 -70mV 改变到 -20mV，放大器两输入端有电压差，放大器即向轴突输出一个电流，其方向是使轴突内部电压维持在 -20mV。当膜电位由 -70mV 转变为 -20mV 的过程中，将会产生去极化并产生一个动作电位，导致 Na^+ 内流，使轴突内电位变得更正，向 -20mV 方向发展，此时电路系统为使膜电位恒定于 -20mV，又需要往相反方向通电流，防止膜电位从 -20mV 向更正的方向发展。可见此反馈放大器的作用是调制膜电位于某一个预定值，并由它的代偿电流维持膜电位于此预定值，为恒定膜电位于预定值而输向膜内的电流与离子流过膜的电流方向相反，数量相等。

如用钠离子阻断剂 - 河豚毒（TTX）和钾离子阻断剂 - 四乙胺（TEA）进行电压箝实验，即可分别计算出钠离子和钾离子的电导（conductance）。如流经膜的钠钾离子电流从电压箝实验中测得分别为 E_{Na}、E_K，则它们的电导 g_{Na}，g_k 则可依据下列公式计算出来。

$$g_{Na}=\frac{I_{Na}}{(V_m-E_{Na})}，g_k=\frac{I_k}{(V_m-E_k)}$$

斑片箝 斑片箝是在电压箝基础上由 Neher 和 Sakmann 发展而成的，为此而获得 1991 年诺贝尔生理学奖。它的特点是能测定单一通道的电流，这用电压箝技术是不能测到的。斑片箝技术是用玻璃微电极吸管和只含 1—3 个离子通道、面积仅几个 μm^2 的细胞膜，通过负压吸引封接起来。由于电极尖端与细胞膜的高阻封接，在电极尖端覆盖的膜从电学上能与膜的其他部分隔离开来，因此，此片膜内通道开放所产生的电流流经玻璃吸管时，可用敏感度极高的电流监视器（斑片箝放大器）测量其电流强度（图 2），作为单一离子通道电流。斑片箝技术的核心是需要微吸引电极制

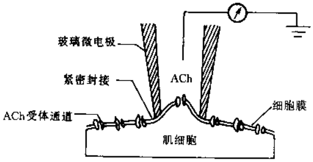


图 2 用斑片箝方法记录乙酰胆碱（ACh）单通道的示意图

成高阻值的封接，从而保证是仅含有 1—3 个离子通道的小片膜，测定时还需降低记录中的噪音。因此实验的成功取决于细胞膜的制备及电极的制作。细胞膜表面需要十分干净。电极尖端可涂以硅酮树脂（sylgard）以降低噪声。电极尖端与膜之间达到 10 亿欧姆的高封接，这样可以测量到 0.06pA 的电流、1μm 的空间分辨力和 10μs 的时间分辨力。进行斑片箝实验除需一般电生理仪器外，尚需要斑片箝放大器、三维液压操纵器、倒置显微镜及微型计算机等。因为实验标本大多数是培养皿中的培养细胞，故需要在相差倒置显微镜下操作。记录到的单通道电流先记录在磁带上，再描记在记录纸上进行分析。分析则需要藉助计算机进行分析单通道电流的大小、通道平均开放和关闭时间，以及通道开启时间的电导等。斑片箝记录单离子通道的方式有：①细胞贴附式。②内面向外式。③外面向内式。④全细胞式（图 3）。目前实验室常用的以细胞贴附式和全细胞式为多。以全细胞式为例简单介绍如下：当高阻封接之后，再向微吸管内作短暂的负压抽吸，使电极覆盖下的细胞膜破裂，造成电极内液与胞内液相通而相互扩散，但它们和浴池内的溶液绝缘形成全细胞记录式。这实际上与细胞内微电极记录基本形式基本相同，但它比用电极穿刺细胞膜引起的损伤小，细胞易成活。尤其是对原来不能用细胞内记录的小细胞的研究提供了方便。全细胞式记录的是全细胞膜面积的，而不是小片膜的离子电流。微吸管与细胞的封接有很高的电阻（>10GΩ），这是保持全细胞式记录的重要条件。

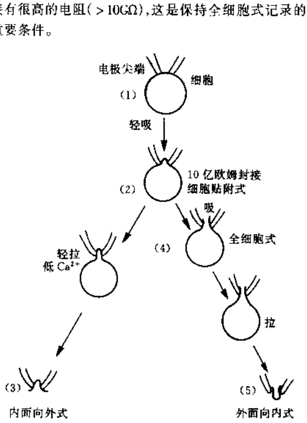


图 3 斑片箝记录示意图

（1）电极与细胞膜接触 （2）轻吸造成 10 亿欧姆封接可进行细胞贴附式记录 （3）轻拉可以造成内面向外式 （4）吸破电极内膜形成全细胞式 （5）由全细胞式再经轻拉形成外面向内式

分光光度法

根据溶液中物质对一定波长的单色光的吸光度，利用分光光度计来测定该物质在溶液中浓度的一种仪器分析方法，称为分光光度法（spectrophotometeric method）。此法不仅能测定可见光区有吸收成分的含量，也可测定紫外光区等有吸收成分的含量；还可利用溶液中各种成分对不同波长的光具有不同的吸光性质而分别测定同一溶液中多种成分的含量。此外，利用物质的吸收光谱和吸光系数特征，还能藉分光光度法鉴别物质的存在而定性，在各种化学成分分析中应用较广，是医药卫生领域常用的方法。

原理 分光光度法测定溶液浓度的基本原理是 Lambert - Beer 定律。即强度为 I_0 的平行单色光通过溶液介质时，光能被吸收一部分，被吸收的光能的量与溶液介质的厚度（L）及溶液中吸光物质的浓度（C）有一定比例关系，通过该溶液后，光强度减小至 I_t，据此可推导出

$$-\log\frac{I_t}{I_0}=E\cdot C\cdot L$$

式中 E 为吸光系数，$\frac{I_t}{I_0}$ 为透光率，其负对数 $-\log T$ 称吸光度（absorbance, A），旧称光密度（optical density, OD）。据此，

$$A = -\log T = E \cdot C \cdot L$$

吸光系数是吸光物质在单位浓度及单位厚度时的吸光度，旧称消光系数（extinction coefficient）。是给定条件下某一物质的特性常数，可作为物质的定性依据；在吸光度与物质浓度（或厚度）之间的直线关系中，吸光系数为其斜率，其值愈大，测定物质的灵敏度愈高。

分光光度计的构造和性能 分光光度计通常包括光源、分光系统和受光器等几个主要部分。光源一般为340nm以上采用钨灯，340nm以下采用氢灯为光源，灯丝对准光狭缝时灵敏度最佳。分光系统可将灯源光通过棱镜或绕射光栅而分散成各种波长的光源，通过溶液后则由受光器将其转变成电流并放大，通常利用光电池或光电倍增管，所产生的光电流的讯号和强弱则由电流计显示或经记录仪记录下来。

分光光度法的应用 任何具有吸收光谱的物质均可利用本法进行定性和定量分析。

定性分析 根据样品吸收曲线形状，与已知物质吸收光谱对比，即可确定其是否为同一物质。生物样品中蛋白质与核酸，辅酶的氧化与还原状态等，均可藉此法予以区别。

定量分析 根据样品的吸光度和已知物质的吸光系数，可以计算出样品中该物质的浓度。样品中含有两种或更多的吸光物质时，其吸收光谱即使互有重叠，但有不同的吸收蜂与峰谷，也可不经分离而同时对各个组分进行定量测定。在酶活性测定中，当酶反应的底物或产物可出现或消失某种生色基团，即可藉分光光度法跟踪测定底物或产物的浓度变化，从而得知酶反应进行的速度，测得酶活性的大小。常利用脱氢辅酶在氧化及还原状态时有不同的吸收光谱而测定某些脱氢酶的活性。

差光谱测定 又称差示分光光度法，可以从光吸收很大的系统中检测较小的光吸收变化。如被测物质浓度较大，又不能稀释时，可采用略低于样品浓度的纯物质溶液作为参考样品置于对照光径中，再对未知样品测定吸收光谱之差，从而使样品读数在可测范围内。在进行蛋白质构象研究时，吸收光谱可发生微小的变化，由于蛋白质浓度较大而不易测得此种微小变化，可利用差光谱测定，即测定蛋白质经作用物作用而引起的光谱变化与原来蛋白质光谱之间的差异，进行扫描而观察其变化，并可定量。

分光光度滴定 在定量滴定分析时，以被测组分、滴定剂，或反应产物有光吸收特征，就可通过测定滴定体系的吸光度变化来指示滴定过程的终点，完成滴定分析。如测定蛋白质的氨基酸组成时，可用分光光度滴定，最终可计算出蛋白质中该氨基酸的残基数。

酶活力测定

根据酶催化反应过程中单位时间内底物的减少量或产物的生成量，即酶催化反应的速度，从而检定酶催化化学反应的能力，称为酶活力测定（determination of enzyme activity）。由于在一定条件下，酶反应速度可与酶浓度成正比，因此通过酶活力测定就可求得酶浓度。在医学中常需通过酶活力测定来检查体液等生物样品中某种酶的活性或含量，作为疾病诊断的依据。在各种应用酶进行的研究中也都需要进行酶活力测定。

酶的单位 进行酶活力测定都要将测定结果换算成酶单位数。酶单位是指特定条件下，使酶催化反应达到某一速度所需的酶量。根据1964年国际生化学会建议，酶活力以国际单位（IU）表示，1个酶单位规定为在酶作用的最适条件下，25℃，每1min内催化1μmol底物发生变化所需的酶量。1979年国际生化学会为了使酶活力单位与国际单位制中反应速度用mol/s（摩尔/秒）表示的方式相一致，正式推荐用催量（katal，简写kat）表示酶活力，规定1催量为在最适条件下，每秒钟催化1mol底物变化所需的酶量。因此1催量等于60×10^6IU（国际单位）。但在实际工作中，为方便起见，往往采用各自惯用的单位，甚至采用单位时间的光吸收变化值作为不规范的酶活力单位。

酶活力测定方式 基本上可分为两种类型：

终点法 将样品中的酶在特定条件下作用于一定量的底物，根据反应进行达到一定指标，或反应平衡时底物或产物的总量的变化来估算酶活性，故又称平衡法。此法不够精确，以往用简易稀释法测定淀粉酶即有赖于酶作用于一定量淀粉至消化完全而不与碘显蓝色为终点来估算淀粉酶活力；纸片法检测血清胆碱酯酶作用于纸片上的乙酰胆碱而释出乙酸，降低pH，使纸片上溴麝香草酚蓝转变为黄绿色为终点，以所需时间来估算酶活力，均属于此类终点法检测方式。

动力学法 目前测定酶活力一般均用此种方法。因为酶是催化剂，只影响反应速度，并不改变反应平衡点，用动力学法检测底物消失或产物生成的速度才能正确代表酶活力单位。根据检测方式又可分为以下几种：

（1）定时法：一般常用方法。根据酶反应开始的一定时间内产物或底物的变化量，计算出初速度，求得酶活性。由于酶反应过程中，随着时间的延续，生成的产物可导致逆向反应，甚至出现产物抑制作用，或酶的部分失活等复杂情况，因此作为酶活力只能是反应的初速度，通常以底物浓度变化在起始浓度的5%以内时间的速度为初速度，同时在测定系统中底物浓度常以过量供给，以保证酶能发挥最大活力，使反应呈零级

反应状态，此时所测得的反应速度才能代表酶的含量。具体测定时还必须保持保温体系中 pH、离子强度、温度及一些辅助因子的稳定，通过预试验确定反应速度与酶活性成直线关系的范围，才能获得正确的酶活力测定。

(2) 连续监测法：是更合理的动力学方法。采用连续监测，即每 15s—1min 测定一次酶反应体系中产物或底物的含量，制成浓度－时间的变化曲线，再选择其初期的直线部分的斜率作为初速度，计算酶活力。由于是快速而连续的多次测定，故只能在酶反应体系中边保温边检测，通常是在带有恒温装置的分光光度计上进行，可以随时直接读取产物或底物的特殊波长的吸光度，或读取偶联反应的吸光度来进行酶反应速度的测定。

底物或产物的测定方法 定时法在用加热、加蛋白质沉淀剂或酸碱等终止酶反应后，必须采用特异的检测底物或产物的方法进行定量测定；连续监测法也要随时予以测定，除了常用的各种化学显色法外，一般可用以下方法：

分光光度法 利用酶反应中产物与底物在紫外光或可见光部分的光吸收不同而测定反应进行的情况，是最常用的方法，方便、省时、易于进行连续监测。如一些脱氢酶活性测定时，可利用其辅酶 NADH 或 NADPH 在 340nm 有较大的吸光系数，根据其生成或减少而引起的吸光度改变，即可计算一些脱氢酶的活性。

荧光法 根据底物或产物的荧光性质的差别而测定底物或产物的含量变化，较分光光度法灵敏得多，在一些快速测定中更为适用，前述 NADH 及 NADPH 也具有较强的荧光，故可用于检测其变化而求得酶活性。

测压法 酶反应过程中某一产物为气体时，可用测压仪器来测定所产生气体的体积。如测定耗氧量可检定葡萄糖氧化酶、细胞色素氧化酶的活性；脱羧酶可通过二氧化碳的释放量而测得其活性；酶反应中产生的酸也可利用其与碳酸氢盐作用释出二氧化碳而间接测得一些产酸酶的活性。

电化学法 最常用的是 pH 测定追踪酶反应过程中$[H^+]$的变化，测定酶活性。但必须是十分灵敏的 pH 计，使反应体系中 pH 变化很小而不致影响酶反应速度时即可有效地测出$[H^+]$的变化。也可及时自动加入酸碱来维持恒定的 pH。此外电化学法中还可用离子选择电极测铵、测氧以测定一些酶活性。

核素测定法 以放射性核素标记的底物在酶反应后产生放射性的产物，可以测定其脉冲数而换算出酶活性，灵敏度高，在测定多种 ATP 参与的酶反应中已广泛应用，如各种蛋白激酶活性的测定可利用$\gamma-{}^{32}P-ATP$作为底物而进行。

以上为常用的酶活性测定方法，此外尚有旋光法、量热法、电流法、极谱法等等，根据不同的酶反应及实际的条件，可以设计或选择不同的方法再测定各种各样的酶活性。近年来，为了提高测定的专一性，更多利用特殊的工具酶、进行酶偶联测定法，不仅对产物或底物测定的专一性提高，还可与以上方法配合，提高测定的速度与灵敏度。由于酶的种类多，测定方法设计可以各种各样，新的测定仪器也日新月异，进入了自动化、电子计算机控制的水平。

层析法

利用混合物中各组分理化性质的不同，以致在固定相与流动相之间具有不同的分配比例，从而达到分离混合物的目的的技术，称为层析法（chromatography），又称色谱法。按层析原理的不同，可分为吸附层析、分配层析、离子交换层析、凝胶过滤层析及亲和层析等；按流动相的性质可区分为气相层析和液相层析；如同时按流动相及固定相的情况则可分为气－固层析、气－液层析、液－固层析及液－液层析等；按操作形式则又可区分为柱层析、纸层析、薄层层析及高效液相层析等。此类方法对许多复杂混合物的分离十分有效，是生物体各种化学成分分离、分析的常用方法。

层析基本原理 层析需在固定相与流动相之间进行，作为固定相的支持物可以是固体或液体，而流动相一般为液体或气体。当流动相流经固定相时，被分离物质在两相之间的分配，经历着由平衡状态到失去平衡，乃至再恢复平衡的过程，亦即不断进行吸附及解吸附的过程。随着流动相持续向前流动，被分离的物质之间出现了向前移动速率上的差异，在固定相上从开始的单一区带逐渐分离出许多区带。就分配层析而言，如果两个组分在两相中的分配系数愈相近，两个层析区带的重合性就愈大；分配系数差别愈大，两个区带间的距离也愈大。分配系数(K)是一定条件下该组分在两相之间平衡时，两相中平均浓度的比值。如在固定相及流动相中的平均浓度分别为 C_s 及 C_m，则 $K=\frac{C_s}{C_m}$。K 值大，则在固定相中吸附牢，K 值小则吸附差。各组分间的 K 值差别愈大，则易被分离。随着层析原理的不同，可分别视 K 值为分配常数、吸附平衡常数或离子交换常数等。

吸附层析 利用吸附剂对混合物中各组分吸附力的不同而进行层析的方法，称为吸附层析。常用的吸附剂按吸附力的强弱有活性碳、氧化铝、硅胶、氧化镁、碳酸钙、磷酸钙、石膏、纤维素、淀粉和聚糖等。大多数吸附剂遇水即钝化，故吸附层析大多用于能溶于有机溶剂的有机物的分离。洗脱剂按吸附能力的强弱有醋酸、水、甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、醚、氯仿、苯、四氯化碳和己烷等。常用两种或更多种不同强度的溶剂按一定比例混合后应用，以获得最佳分离效果。在柱层

析中将吸附剂填充于柱管之中作为固定相，顶端加入样品后，再连续加入洗脱剂作为流动相，则样品中各组分分别以不同速度，随洗脱剂从柱下流出，可分别收集而获得较纯组分。作为早期的吸附层析法，分离慢，效果不够好，已少用。薄层层析则将吸附剂或载体匀铺在玻板、塑料薄膜或金属薄膜上成薄层，样品点在薄层一端，再利用洗脱剂进行展开分离，根据组分移动距离进行定性，或取下斑点进行定量，是常用的分析方法。

分配层析 利用被分离物质在两相中都能溶解，但分配系数不同而以不同速度移动，进行层析分离。一般用纤维素、淀粉、硅胶等作为支持物，支持物中储留一定量的水分作为固定相，以不与水相溶的有机溶剂作为流动相在支持物上流动时，则使分配系数不同的被分离物质分离开来。常用的纸层析即是以纸为载体支持物的分配层析，纸纤维吸附的水分作为固定相，样品点于滤纸一端，在密闭槽中利用适宜的溶剂进行展开，样品分离后，根据比移值(R_f)作为该组分的定性基础，斑点洗脱后则可定量。

$$比移值\ R_f=\frac{原点至斑点中心的距离}{原点至溶剂前缘的距离}$$

由于纸层析法所用样品量少，操作简便，广泛用于分离氨基酸、糖类、脂类、核苷酸等物质。

离子交换层析 利用带有酸或碱基团而具有离子交换性能的树脂、纤维素或葡聚糖作为固定相，使其与流动相中的离子样品组分进行离子交换，则使样品中的离子可定量进入固定相，还可用洗脱液将固定相上的样品离子洗脱下来进行测定。多种离子成分因其与交换剂上亲和力强弱不同，弱者先洗脱下来，强者则慢，从而达到分离各种组分的要求。根据离子交换剂所含酸碱基团的不同，可分为阳离子交换剂及阴离子交换剂，前者含酸性基团，能交换阳离子物质，后者能交换阴离子物质，带有碱性基团，按各基团解离性的大小又可分为强型和弱型。阳离子交换剂以带磺酸基($—SO_3H$)、磷酸基($—PO_3H_2$)者为强型，以带羧基($—COOH$)、酚羟基($—OH$)者为弱型；阴离子交换剂以带季铵基[$—N^+(CH_3)_3$]者为强型，以带伯胺基($—NH_2$)、仲胺基($—NHCH_3$)及叔胺基[$—N(CH_3)_2$]者为弱型。交换反应如下：

$$R—SO_3^-H^+ + B^+ \rightleftharpoons R—SO_3^-B^+ + H^+$$

$$R—NH_3^+OH^- + A^- \rightleftharpoons R—NH_3^+A^- + OH^-$$

洗脱时逆向占优势而可将离子组分释出而分离，常用于分离各种生物离子成分如氨基酸等。

凝胶过滤层析 又称分子筛层析或排阻层析。以凝胶颗粒作为固定相，流动相的样品组分中，较小的分子可进入凝胶颗粒的多孔网状结构内，较大的分子则不易进入该多孔网状结构而被排阻在凝胶颗粒之外，易被洗脱。通过凝胶过滤，大分子物质先洗脱下来，小分子物质则易于保留而洗脱较迟，从而可根据分子大小而分离样品组分。常用的凝胶有葡聚糖、琼脂糖及聚丙烯酰胺，利用合成凝胶时所用试剂浓度的差别，可以产生孔径等性质不同的凝胶，用于分离不同的物质。此种层析法简便快速，方法温和，适宜于各种高分子物质的分离如蛋白质、酶、核酸等。

亲和层析 根据生物高分子能与相应的配体专一可逆结合的原理而设计的层析法，以可亲和的高分子或其配体先共价连接在不溶性载体上如琼脂糖凝胶、聚丙烯酰胺凝胶、乃至多孔玻璃珠等，如配体结合在载体上，则流动相样品组分中的高分子物质，只有专一亲和的组分可与该配体结合而滞留在固定相上，非专一亲和的组分则随流动相流出，以后再通过洗脱剂将亲和物洗脱下来。具有专一亲和力的高分子物及其配体主要有酶和底物(包括辅酶)、酶与可逆性抑制剂、特异的抗体和抗原、激素(或药物、生长因子等)与专一受体、DNA或互补的DNA与RNA等。亲和层析是纯化各种生物高分子很有效的方法，快速、高效、条件温和，成为纯化蛋白质等常用方法。

气相层析 以气体作为流动相的层析技术，分为气－固层析及气－液层析。前者以固体吸附剂如活性炭、硅胶、氧化铝为固定相，属吸附层析；后者以高沸点有机物涂渍在惰性固体表面形成液膜作为固定相，属分配层析。气相层析适用于在一定温度下可分离出一定挥发性物质的组分，糖类、酸类等本身挥发性虽小，但可预先制备成较易挥发而具有一定热稳定性的衍生物而进行层析。所用的气相层析仪，以氦气、氮气等作为载气，将样品气体导入层析柱进行分离。此法灵敏度高，效率也高，但不能用于热稳性差，又无法形成挥发性物质的组分。

高效液相层析 旧称高压液相层析，缩写均为HPLC，由经典液相层析法发展而来。采用高压泵输送流动相，并使用窄范围的细颗粒固定相及灵敏的检测器。从而增强柱效应及灵敏度，成为快速高效的层析法。经典液相层析法与高效液相层析法比较见表。

经典液相层析法与高效液相层析法的比较

条　　件	经典液相层析法	高效液相层析法
固定相	一般规格	特殊规格
固定相粒度(μm)	75—590	5—10
固定相粒度分布(变异系数)	20%—30%	<5%
柱长(cm)	10—100	10～50
柱内径(cm)	2—5	0.1—8.0
柱入口压强(kg/cm²)	0.01—1.0	20—300
柱效(理论塔板数/m)	2—50	10^3—10^4
样品用量(g)	1—10	10^{-7}—10^{-2}
分布所需时间(h)	1—20	0.05—1
装置	非仪器化	仪器化

根据分离过程原理仍有吸附层析、分配层析、离子交换层析及凝胶过滤层析等几种。样品注入层析柱，由加压的流动相洗脱出样品中各组分，再通过检测器而记录，乃至数据处理，目前已成为十分有效的分离与分析方法。

电泳技术

带电荷粒子在电场中移动称为电泳(electrophoresis)。利用电泳而分离带电粒子，特别是各种带电荷分子的技术，即为电泳技术，主要用于分离各种有机物或无机物。氨基酸、多肽、蛋白质、脂类、核苷酸和核酸等，均可用电泳分离，甚至纯化。电泳也可用于分析物质纯度、测定分子量，乃至定量测定被分离物质。医学上对生物大分子如蛋白质及核酸的电泳在微量测定、结构分析上都具有诊断疾病及遗传变异的价值。

电泳基本原理　物质能解离或吸附其他带电质点而成为带电粒子时，在电场中便会向正极或负极移动，其移动速度 V 随粒子所带电荷量 Q 及电场强度 X 而增强，却因粒子半径 r 及介质粘度 η 的增加而减小。当电泳粒子为球形时，其泳动速度可表示如下：

$$V=\frac{QX}{6\pi r\eta}$$

可见带电粒子本身的大小、形状及其所带电荷量均能影响其在电场中的泳动速度。在一定电场强度及同一电泳介质中，大小、形状及带电量有所差异的物质会通过泳动速度的差别而分离开来，这是电泳技术分离类似物质的基本依据。

带电粒子在单位电场强度下的移动速度，即 V/X，称为该物质的迁移率 μ，即

$$\mu=\frac{V}{X}=\frac{Q}{6\pi r\eta}$$

两种类似物质在电泳时能否分离，视两者迁移率的差别，差别愈大，则单位时间内分开的距离也大。带电粒子移动速度 V 为单位时间 t(通常以秒计)内移动的距离 d(以厘米计)，则 $V=\frac{d}{t}$；电场强度 X 则为单位距离 l(以厘米计)内的电势差 E(以伏特计)，以此代入迁移率公式，则

$$\mu=\frac{V}{X}=\frac{d/t}{E/l}=\frac{dl}{Et}$$

则物质在电泳时的移动距离为

$$d=\mu\cdot\frac{Et}{l}$$

既与该物质的迁移率有关，也决定于电压、电泳时间及电场距离。两种不同物质移动距离之间的差别则为

$$\Delta d=d_1-d_2=(\mu_1-\mu_2)\frac{Et}{l}。$$

故随迁移率差别的大小而定。

影响电泳的因素很多，主要有以下几方面：

(1) 电泳介质的 pH：pH 值决定带电粒子的解离情况，决定所带电荷的性质及净电荷的多少。如分离蛋白质时，应选择合适的 pH，使各种蛋白质所带电荷量差异较大而有利于电泳时分开，而且采用缓冲液以维持 pH 稳定。

(2) 缓冲液离子强度：离子强度太高会压缩电泳粒子的双电层而降低其带电量，影响泳动速度；但离子强度过低时则缓冲容量不足，pH 不易恒定而影响电泳，一般最适离子强度在 0.02—0.2 之间，采用单价离子配制较好。

(3) 电场强度：强度大有利于带电粒子的泳动而加速分离，但电压增大可导致热量产生增加，温度升高而影响稳定的电泳，对生物大分子还会引起变性。因此电场强度 > 50V/cm(伏/厘米)时的高压电泳要有冷却装置。

(4) 电渗作用：用多孔支持物进行电泳时，由于支持物吸附水中的正或负离子，使溶液相对带电，在电场作用下溶液也向一定方向移动，称为电渗。如纸电泳时滤纸吸附水中 OH^- 而带负电荷，则纸上的水分子带正电荷，可向负极移动，并携带电泳粒子同时移动，以致带电粒子泳动的表观速度是本身泳动速度与电渗携带而移动的总和，两者同向时表观速度加快，两者反相时，表观速度变慢。用不带电的物质如蔗糖、糊精或右旋糖酐作电泳可测出电渗的方向与速度。

电泳分类　早期采用 U 形玻璃管，内盛缓冲液，从一端加入样品，两端通电后进行自由界面电泳，不用支持物，难以抑制对流，分辨率不高，操作不便。以后采用各种载体作为支持物，以抑制对流，使被分离的组分在支持物上通过电泳分离为若干区带，称为区带电泳。随着支持载体的改进，此种区带电泳发展迅速，种类很多。按支持物的物理性状，可分数类：

(1) 薄膜电泳：用醋酸纤维素、玻璃纤维、聚氯乙烯纤维制成薄膜，用于电泳。用滤纸作为支持物的纸电泳也可属此类。

(2) 粉末电泳：以纤维素粉、淀粉、玻璃粉等制成板状而进行电泳。

(3) 凝胶电泳：以琼脂、聚丙烯酰胺、硅胶等制成电泳支持物，目前应用最广泛。

(4) 丝线电泳：以尼龙丝或其他人造丝作为支持物，可用于微量电泳。

根据电泳原理的不同，又发展了等电聚焦电泳及等速电泳等技术，毛细管电泳也有新发展。

与其他技术结合使用的方法更多，如与层析结合而检测蛋白质酶解片段的"指纹法"，可以测出蛋白质结构的变异；与免疫技术结合而出现了多种免疫电泳。

按电泳时的电场强度，又可分为低压电泳，即通常一般电泳所用的电压，约 10V/cm 左右；中压电泳的电位梯度为 20—40V/cm，一般用水冷却散热；高压电泳

的电位梯度在50—100V/cm,用金属冷却板或有机溶剂接触散热,它们在分离分析多肽或氨基酸中效果较好。

如果根据电泳区带检测的需要,则方法更多。如化学显色、荧光显色、核素标记、免疫扩散等;凝胶电泳的区带则可通过转移技术的印迹法转移到硝酸纤维素或尼龙膜等薄膜上,常称为转移电泳,可用于核酸及蛋白质的分离检测。

几种常用的电泳技术特点

纸电泳 曾经用于分离蛋白质,以滤纸作支持物,由于孔径不够均一,分辨力也低,由于滤纸对蛋白质的吸附而易在电泳过程中出现"拖尾"现象。目前常用于分离肽或鉴定氨基酸,利用中压或高压电泳,可在同一张纸上,以不同的 pH 进行两次相互垂直的双相电泳,或与纸层析结合使用纸电泳以进行混合肽的"指纹法"分析,或多肽中氨基酸组成的分析。

醋酸纤维素薄膜电泳 以醋酸纤维素制成的薄膜对蛋白质吸附极少,蛋白质电泳时分辨力较滤纸好,显色较清晰,并且用样少,分离快。现已取代滤纸作各种血清蛋白质的分析。

琼脂或琼脂糖凝胶电泳 琼脂由多糖的琼脂糖及琼脂胶组成,琼脂胶为含硫酸根和羧基的多糖,有电渗作用,可吸附蛋白质,琼脂糖凝胶则无此缺点,且结构均匀,凝胶孔径大,有利于分离大分子如病毒、核酸、脂蛋白等;也适于进行免疫电泳时,抗原与抗体扩散而形成免疫沉淀线,可予以测定。

淀粉凝胶电泳 淀粉在缓冲液中加热后冷却成凝胶,作为电泳支持物,有很好的分辨力,电渗低,对蛋白质吸附少,故区带清晰,样品也易洗脱。凝胶的网状结构还具有按分子大小进行分离的分子筛效应。但淀粉组成变化不一,分离作用也有差别而不稳定,凝胶不透明,影响吸光度测定,应用逐渐减少。

聚丙烯酰胺凝胶电泳 利用丙烯酰胺单体和交联剂甲叉双丙烯酰胺,经催化聚合形成网状结构的聚丙烯酰胺凝胶(polyacrylamide gel, PAG)具有稳定的亲水性,但不带电荷,几乎没有吸附及电泳作用,是很好的电泳支持物。凝胶孔径、弹性、透明度等随单体及交联剂浓度而变,可根据需要配制。电泳可在玻管中(圆柱型)或玻璃板间(平板型)进行,电泳时缓冲系统可采用连续型或不连续型 pH 及电解质成分。在不连续型电泳时,上层浓缩胶可使样品蛋白质快速通过而浓缩成薄层,进入分离层由于 pH 等的变化,可使各种蛋白质随电荷不同而分离,同时凝胶有分子筛作用,使蛋白质随分子大小而分离,分离效果好,分辨力高,是目前分离制备及鉴定蛋白质的常用电泳法。加入十二烷基硫酸钠使蛋白质均带上大量阴离子,则移动速度随分子量而变,从而可用以测定蛋白质的分子量。核酸也可用此种电泳分离,测定 RNA 分子量,乃至核酸序列分析等,用途广泛。

等电聚焦电泳 在电泳支持物中加入载体两性电解质,经电场作用可建立从正极到负极逐步增加的 pH 梯度。当蛋白质样品加入此体系时,各种蛋白质经电泳可分别移动并聚焦到与其等电点相当的 pH 位置而不再移动,因此,等电点的微小差别,可以藉此分离成各个蛋白质区带,有很高的分辨率。通常用多羟基多氨基的脂肪族化合物(商品名 Ampholine)作为载体两性电解质在聚丙烯酰胺凝胶中进行等电聚焦电泳。如与聚丙烯酰胺电泳配合进行双向电泳,分离效果更好,甚至在混合物中可分离出近 1 000 种蛋白质,显示在一张凝胶板上。

离心技术

利用离心机产生的离心力对溶液中各种不同的颗粒或大分子物质进行分离而达到制备或分析该组成的技术,称为离心技术(centrifugation technique)。作为制备离心,可用以分离制备多种细胞、细胞器及亚细胞结构,各种微生物如酵母、细菌及其质粒、病毒等,以及各种生物体组成如核蛋白体、核酸、蛋白质等;在离心分析中,则可用于分析测定核蛋白体、病毒、核酸、蛋白质等的分子量、沉降系数及悬浮密度,乃至一些大分子物质的纯度及构象变化。但是,根据不同的要求,需要有不同的离心机。就制备离心机而言,普通离心机具有最大转速 6 000 转/min,属低速离心机;高速离心机的最高转速为25 000转/min;超速离心机则可达75 000转/min 的最高转速。后两者一般都有冷冻装置来消除转动时与空气摩擦所产生的热。至于分析性超速离心机,则可在 70 000 转/min 的速度下工作,转头上附有分析室,并通过光学系统传递分析信息而检测溶液中生物大分子的沉降特征。

离心原理 当颗粒在悬浮的溶液中静而不动时,由于重力作用,密度大于悬液的颗粒会逐渐自动沉降,颗粒愈重,沉降愈快,而密度小于悬液的颗粒则会自动上浮。如红细胞在血液中,静置时会自动沉降;富含脂肪的乳糜微粒在血浆中静置时有可能上浮;亚细胞结构的颗粒小于细胞,沉降很慢,同时有扩散作用以对消其沉降,以至一般生物大分子更不能单纯依赖重力而使其沉降,需要藉助离心机,产生强大的离心力场,才能加速其沉降。溶液中各种颗粒的大小、形状、密度虽有所差别,其在离心机转头中所受到的离心力均可用下式表示:$F=\omega^2 r$,即离心力 F 为转头角速度 ω(以弧度/s 为单位)的平方与旋转半径 r(以 cm 为单位)的乘积。离心机转速 v 通常以转/min 表示,计算其角速度应是 $\omega=2\pi v/60$,故

$$F=(2\pi v/60)^2 r$$

离心机转头的转速 v 愈大,离心力也相应增加,为了精

确地表示离心力的大小,常以地心引力(g)的倍数为单位,称为相对离心力(F_R)。g为重力加速度,等于980.6cm/s,代入上式,则

$$F_R = \frac{4 \times (3.14)^2 v^2 r}{60^2 \times 980.6} = 1.12 \times 10^{-5} v^2 r \quad (\text{以 g 为单位})$$

如果该颗粒在转头离心管中至离心机转轴中心的距离 r 为 10cm 时,则

$$F_R = 1.12 \times 10^{-4} v^2$$

因此可以根据转头转速 v 的转/min 来计算 F_R 值。实际应用时,一般低速离心常简单地以转/min 来表示离心力的大小,而进行比较精密的高速或超速离心时,则常用 g(或×g)来表离心力 F_R 的大小。必须注意,r 仅代表该颗粒至转轴中心的距离,随着离心的进行而颗粒逐渐下沉,位置发生变化,该颗粒所受到的离心力也发生变化,这是由于 r 增大所致。为方便起见,一般采用转头中离心管管口及管底所受离心力的平均值来表示,称为平均相对离心力,或以离心管中液柱的平均半径(r_{av})来计算即可。

颗粒的沉降,除了受离心力影响外,也取决于该颗粒本身的密度 ρ_p(以 g/cm^3 为单位)及体积 φ(以 cm^3 为单位)相关的重力,因此在离心时的总沉降力:

$$F = \varphi\rho_p \omega r$$

同时该颗粒也受到介质对它的浮力 F_B、以及沉降时产生的摩擦力 F_f,从相反的方向所产生的作用。浮力取决于离心力、颗粒的体积,以及介质的密度 ρ_m(以 g/cm^3 为单位),故 $F_B = \varphi\rho_m\omega^2 r$;摩擦力则为颗粒沉降速度 v 与摩擦系数 f(以 g/s 为单位)的乘积,即摩擦力

$$F_f = f \cdot v$$

当颗粒以恒定的速度在介质中沉降时,则

$$F = F_B + F_f, \text{即 } \varphi\rho_p\omega^2 r = \varphi\rho_m\omega^2 r + f \cdot v$$

或

$$v = \frac{\varphi(\rho_p - \rho_m)}{f}\omega^2 r$$

由此可见,颗粒沉降的速度与离心力、颗粒体积相关外,则与颗粒及介质间的密度差关系很大。摩擦系数 f 也取决于颗粒的大小、形状及介质的粘度。当然,颗粒及介质条件不变的情况下,沉降速度主要取决于离心力,增强离心机转速可以缩短离心沉降所需的时间。

制备离心法 是常用的离心方法,有以下几种:

(1) 差速离心法:利用不同颗粒由于体积大小和密度的不同,而产生沉降速度上的差异,可将样品中各颗粒成分分离的离心法。将样品在密度及粘度一定的介质中,通过不同的转速和不同的离心时间,使各种颗粒,从大颗粒高密度到小颗粒低密度的顺序逐级分离。此法分辨率不高,必须是沉降系数相差较大的颗粒才能分离开来,可用作粗提的方法。

(2) 密度梯度离心法:又称速度区带离心法。利用大小、密度不同的颗粒在不同密度的介质中,通过离心而将各种颗粒在梯度介质中形成区带而分离的方法,可以获得各个较纯的组分。可用蔗糖、甘油或氯化铯等先在离心管中预先连续或不连续加入不同浓度的介质,形成自管口至管底密度递增的,线性或非线性的梯度介质,加入样品,进行离心,使各种颗粒在管内液柱中不同的部位形成较纯的分离区带,必须做好离心机转速及离心时间的选择与控制,才能达到完满的分离,分辨率较好。

(3) 等密度梯度离心法:利用各种颗粒能在与其密度相等的等密度介质中停止沉降而保留在此介质区带中的离心分离法。本法一般也先在离心管中制成密度梯度介质,所用密度必须包括所要分离颗粒的密度范围,加入样品后充分离心,当颗粒的密度与梯度密度相等时,颗粒排列成带,形成等密度区带而与其他颗粒带分离开来。不用密度梯度介质时,可将样品悬浮在与所需分离的颗粒具有相同密度的介质中,离心后,密度低的颗粒浮于表面,密度过重的颗粒沉降于底部,如先除去重颗粒,则足够的离心可使所需的纯颗粒全部沉降在管底而易于收集。此法可用于核酸及蛋白质的分离纯化,特别是用氯化铯的浓溶液形成浓度梯度可纯化 DNA 达到较高纯度。

分析超速离心 利用具有特殊设计转头和检测系统的分析性超速离心机可以连续监测颗粒或生物大分子在离心场中的沉降过程,从而测定大分子的沉降系数,或求其分子量等。

(1) 沉降速度法:根据离心原理,颗粒或生物大分子在离心力作用下的沉降速度是

$$v = \frac{dr}{dt} = \frac{\varphi(\rho_p - \rho_m)}{f}\omega^2 r$$

而沉降系数 S 是沉降颗粒在单位力场下下的沉降速度,即 $S = \frac{dr}{dt} \cdot \frac{1}{\omega^2 r}$;故 $S = \frac{\varphi(\rho_p - \rho_m)}{f}$

据此,s 的单位是秒,由于一般生物大分子都具有比 10^{-13}秒更大的沉降系数,为纪念创始人 Svedberg,规定 10^{-13}秒为 1 个 Svedberg 单位(S),如细菌核蛋白体的大小两个亚单位的沉降系数分别是 50×10^{-13} 及 30×10^{-13}秒,称为 50S 及 30S。S 值受分子量和分子形状等的影响,可表示该生物大分子的大小、形状结构特征。如果已知该分子的扩散系数 D 及微分比容 $\bar{v}$,就可根据 Svedberg 方程式来计算其分子量 M。

$$M = \frac{RTS}{D(1 - \bar{v}\rho)}$$

式中 R 为气体常数,T 为绝对温度,S 为沉降系数,D 为扩散系数,$\bar{v}$ 为大分子的微分比容,ρ 为介质密度。

(2) 沉降平衡法:利用分析性超速离心机在较低转速时,使生物大分子的沉降与反方向的扩散之间达到平衡而不再移动,此时可根据溶质的浓度梯度,从下列方程式计算该大分子物质的分子量 M。

$$M = \frac{2RT\ln(c_2/c_1)}{\omega^2(1 - \bar{v}\rho)(r_2^2 - r_1^2)}$$

式中 c_2 及 c_1 是该生物大分子在距旋转中心 r_2 及 r_1 位置上的浓度，可从检测系统测出。但此法为达到平衡需要连续离心很长时间，甚至数天以上。

细胞器分离技术

组织或细胞经匀浆破碎后，在一定介质中通过离心机离心而将各种亚细胞结构进行分离制备的技术，称为细胞器分离技术(cell fractionation technique)。这对研究各种亚细胞结构的组成与功能，特别是酶的分布或代谢特征都是必要的。

一般组织均由多种不同种类的细胞组成，不同的细胞功能不同，各有其代谢特征、酶分布与含量的特点，作为理想的细胞器研究材料，应该从单一类型的细胞分离得到，对单细胞生物或培养细胞是可以的，如果是高等生物的组织，则需将组织分散，先用离心法分离出单一类型的细胞，再进行匀浆处理而分离其细胞器。在一般情况下，由于某些组织中往往以一种细胞占有主要地位，如肝、肌肉等，仅有少量结缔组织或其他细胞，分离又比较困难，就可直接以整个组织作为细胞器分离的材料。通常将匀浆离心，可分离为细胞核、线粒体、微粒体及不含亚细胞结构的胞液，必要时尚可分离出细胞膜、高尔基体、溶酶体、过氧化物酶体、各种特殊颗粒、核仁、核蛋白体及染色体等。

细胞器分离技术基本上包括匀浆及离心分离两大步骤。理想的结果应该是分离出来的细胞器在形态上及代谢上类似于细胞内所存在的情况，但一般都不能满足这样的要求，往往保留了正常的形态结构，就可能破坏其代谢与功能；如果保留了代谢活性，又往往丧失其正常的形态结构。而且不同的细胞，由于组成、结构的差异，其脆性、密度都有不同，所用的匀浆及离心分离技术也各有特点，为了不同的研究目的，常常要选择不同的组织来进行研究。例如肝细胞含有大量线粒体，且易于使细胞破碎制成匀浆，常用于分离线粒体；胸腺组织中胞核大，占细胞质量近50%，常用于分离细胞核。但也要考虑组织中结缔组织的含量，太多时，不仅匀浆困难，使细胞器得率减少，其均一性也受影响。确定要研究某一特定组织的细胞器结构与功能时，需要根据该组织中细胞的特性来设计其匀浆及分离技术。

匀浆 裂解细胞而制备成均一混悬液的过程称为匀浆(homogenization)。此过程常导致亚细胞结构的形态变化及某些化学成分的丧失。如果分离细胞器仅是为了进一步分离其中某一化合物，此种损伤尚无碍大局；如果要研究细胞器的代谢特征，就必须十分仔细，尽可能保存该细胞器的结构完整，但是这需凭藉于经验，至今尚无满意的理论及标准化的方法。匀浆操作时应注意以下几个方面：

匀浆介质的选择 介质对细胞器的组成和性质有强影响。如用蒸馏水作为匀浆介质而制备肝线粒体时，则颗粒膨胀，细胞色素C失活；如用生理盐水或其他盐溶液作为介质，虽然线粒体大小正常、细胞色素C也有活性，但线粒体出现凝集，离心时可随细胞核一同沉降而不能分开，甚至丧失了线粒体的特异染色；通常必须以等渗或高渗蔗糖溶液作为介质，但有时蔗糖会干扰某些酶的鉴定，则可用甘露醇来代替，总之，用非离子型的介质常能得到较好的分离效果。甘油或乙二醇也可用于胞核的分离。有时在介质中尚需加入乙二胺四乙酸(EDTA)、谷胱甘肽、β-巯基乙醇(或二巯基赤藓醇)以保护某些酶或蛋白质的功能。分离胞核时还需加入少量氯化钙以阻止其在蔗糖介质中凝集；分离高尔基体时则需加入生理盐水，以利于保存。

裂解组织和细胞的方法 一般用各种物理方法，动物细胞较易裂解。早年采用砂子及研钵进行研磨、目前常用玻璃匀浆器，以研杵在玻璃管中上下旋转移动，利用其切变力使细胞裂解。这有赖于研杵的转速及其与管壁间的间隙，对不同的细胞应选择不同的间隙及转速。组织中结缔组织或血管多时，最好先通过钢丝网挤压以除去，或匀浆后通过尼龙布过滤以除去结缔组织及血管。

捣碎机也常用于裂解组织和细胞，通过高速旋转的刀片捣碎组织，组织分散器则将刀片安装在不锈钢管中研磨，比刀片直接切割稍温和，但对细胞器的损伤仍大于玻璃匀浆器。

超声波震荡法是利用超声波作用于匀浆介质产生的瞬时高压导致细胞破裂，由于细菌外有细胞壁，用超声波裂解的效果较好。

此外，尚可利用低渗涨溶的方法来裂解细胞；或利用酶制剂如脂酶、溶菌酶等；细胞的冻融处理；或是利用有机溶剂如乙酸乙酯、甲苯等作用于某些类型的细胞，也可达到裂解细胞的要求。

无论何种方法裂解细胞，常可导致产热而使酶或蛋白质变性，影响细胞器功能，因此细胞裂解及细胞器分离都应在低温下进行，最好在0℃左右的冷室中工作，保护细胞器的生物活性。

由于不同组织在裂解时各有其特殊问题，必须反复试验予以解决，从而使细胞器有较高的得率及良好的活性，其重复性也较满意。

离心分离 利用离心机转头高速旋转时产生的离心力，使大小、形状及密度不同的细胞器，在不同密度及粘度的介质中，通过沉降的差别而进行分离，可以有以下几种常用离心方法。

差速分离 是常用的分离匀浆中各种细胞器的方法。由于各种细胞器的大小、形状及密度不同，在一定介质中以不同的转速离心，所产生的不同强度的离心力可将各种细胞器分批分离出来。如用等渗蔗糖溶液

(0.25mol/L)制备的匀浆，以不同的离心转速及离心时间，可依次分离出各种细胞器。

组织匀浆

↓ 1 000 × g, 10 – 15min

沉淀（未破碎的细胞、胞核、碎片）　　上清

↓ 10 000 × g, 30min

沉淀（线粒体）　　上清

↓ 100 000 × g, 60min

沉淀（微粒体）　　上清（胞液）

一般不可能在一次离心后就可得到纯净的沉淀制剂，但可反覆悬浮、离心而逐渐予以纯制。此法对分离大小和密度的差别较大的细胞器是方便而有效的，如线粒体与微粒体。

密度梯度离心分离　匀浆在具有密度梯度的介质中离心，不同密度的细胞器受介质密度梯度的影响而有不同的沉降速度，最终停留在与其密度相同的介质界面上，从而得到较好的分离。常用蔗糖制备密度梯度介质，可以是连续的或不连续的，将不同密度的介质溶液依次加入离心管，最高密度在底部，不超过所需分离细胞器的最大密度，加入样品后离心，则各种细胞器按其密度分层定位于相应密度的界面上，形成区带而分离。此法通过密度梯度介质而防止了区带间的流动混合，分离效果较好。

等密度离心分离　样品匀浆在密度梯度介质中充分离心，当所需制备的细胞器密度与介质密度相等，即使再离心也不移动，停留在相同密度的介质中而达到平衡。或将细胞器在相等密度的介质中离心，可将不同密度的细胞器除去，此法纯制细胞器较为可靠。已知在蔗糖溶液中高尔基体密度(g/cm^3)为1.11，线粒体为1.19，过氧化物酶体为1.23，均能藉此法予以有效的分离。

细胞器的鉴定　分离的细胞器如果是大于线粒体的，可以藉光学显微镜或相差显微镜观察其形态而予以鉴定，更小的颗粒结构必须在电子显微镜下鉴定。

为检测细胞器制备后的提纯情况，则可测定各种细胞器所特有的标志酶。常用的标志酶大致如下：

线粒体：琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶；

微粒体：葡糖－6－磷酸酶、NADPH细胞色素还原酶；

过氧化物酶体：过氧化氢酶、D－氨基酸氧化酶；

高尔基体：半乳糖苷转移酶、UDP焦磷酸酶；

溶酶体：酸性磷酸酶、β半乳糖苷酶、组织蛋白酶；

质膜：5'－核苷酸酶、Na^+, K^+－ATP酶；

细胞核：NMN腺苷酰转移酶、DNA核苷酰转移酶；

胞液：乳酸脱氢酶。

如果同时测定匀浆中某标志酶的活性，有助于了解制备该细胞器的得率。

蛋白质分离纯化

将某一蛋白质自动物、植物等生物体或蛋白质混合液中提取出来并纯化至单一蛋白质的过程，称为蛋白质的分离纯化(isolation and purification of protein)。是研究蛋白质结构与功能的重要步骤，也是制备各种蛋白质产品的重要方法。

蛋白质抽提　是将组织蛋白质制备成蛋白质均匀分散的悬浮液的过程。首先是粉碎组织、破坏细胞，常用绞肉机绞切，组织捣碎器将组织捣碎，用匀浆器将细胞磨碎；或将细胞反覆冻融而涨破，水或低渗液也可；超声波也可震破细胞；细胞破碎后用丙酮脱水可制得丙酮粉，则脱去脂类，便于保存及进一步抽提。所用抽提液视蛋白质性质而异，主要根据蛋白质的溶解特性。如白蛋白可用水抽提，球蛋白用稀盐溶液，脂蛋白要用表面活性剂，胰岛素可用50%乙醇抽提。抽提时要防止蛋白质变性或破坏，一般在低温中进行，有的还需加入蛋白酶抑制剂，为防止重金属离子或氧化剂的作用则可加入金属螯合剂如EDTA或β巯基乙醇等。

蛋白质纯化　是将抽提混合液中的蛋白质与非蛋白质物质分离，同时将各种不同的蛋白质相互分离，制备成单一蛋白质的过程。不少非蛋白质物质在蛋白质与杂蛋白分离时即可同时除去，不须专门处理，纯化的主要问题是除去杂蛋白，主要根据所需纯化的蛋白质与其他蛋白质之间的差别特征。由于各种蛋白质分子的形状、大小，电离性质、溶解度、生物功能各有特征，纯化方法也千变万化，主要有以下几种类型的方法。

利用溶解度不同的纯化方法　盐析是广泛使用的方法，这是利用不同蛋白质在不同浓度的盐溶液中溶解度差别而分离蛋白质的，一般用硫酸铵或氯化钠溶液。粗抽提物常先用盐析，使部分蛋白质沉淀，有时还可反覆进行，增强纯度。有机溶剂分级分离蛋白质在早年常用，主要用乙醇、丙酮，常需在低温下进行，以防蛋白质变性。这是利用各种蛋白质在有机溶剂中溶解度的差别而分离蛋白质的。利用蛋白质在水与有机溶剂中溶解的特征还可进行逆流分溶及分配层析的方法，将分配系数不同的蛋白质分开。此外，有的蛋白质相当稳定，甚至可采用热变性使杂蛋白质变性沉淀；或用三氯醋酸沉淀掉大多数蛋白质而保存了所需纯化的蛋白质。

利用分子形状和大小不同的分离方法　根据蛋白质形状及分子大小可用下列方法分离：①分子筛为柱

层析中多孔支持物，大分子蛋白质不能通过网孔而进入凝胶颗粒内部，易被洗脱而从柱中流出，小分子蛋白质则可进入颗粒内部，洗脱较慢。分子筛颗粒网孔有不同型号，可分别用于各种分子量蛋白质的分离。由于分子筛是凝胶颗粒，故又称凝胶过滤。蛋白质分子形状也影响此种过滤，球形易进入网孔，细长形状则不易，故有分离作用。②超滤是利用带有微孔的半透膜，使分子量大小不同的蛋白质通过过滤而分离提纯。由于膜孔小，过滤时需加压以加速。近年来常用此法。

利用电离性质不同的分离方法 蛋白质上各电离基团的 pK 值不同，荷电量也随蛋白质而异，故不同的蛋白质在一定的 pH 下，带电情况不同，藉此可用以下各方法分离蛋白质：①电泳是利用蛋白质带电情况的差别而在电场中泳动方向及速度的不同而将蛋白质分开的，是常用的蛋白质纯化方法。②等电沉淀是利用蛋白质在等电点时溶解度最小而易于沉淀的性质，不同的蛋白质有不同的等电点，故可用于分离蛋白质，但此种方法效率不高，因各蛋白质等电点相近，均在 pH 5—6 之间，现已少用。③离子交换分离纯化蛋白质是最常用的方法。以带有酸性或碱性基团的高分子树脂、纤维素或葡聚糖等作为离子交换剂，与蛋白质的离子基团交换，可将蛋白质吸附在交换剂支持物上，再用盐溶液又可将其逆向交换而洗脱下来。由于各种蛋白质带电情况不同，交换速度各异，故可藉此分离纯化。

利用生物功能专一性的纯化方法 不同的蛋白质各有其专一的生物功能，与专一的配体分子结合，如果将专一的配体共价结合到固相支持物上，就能使相应的蛋白质专一结合到支持物的配体上，与其他杂蛋白质分开，再设法将专一蛋白质洗脱下来，即能得到纯化的蛋白质。用层析柱进行此种纯化时，称为亲和层析。亲和层析能以较高倍数提纯蛋白质，是相当理想的方法，但制备亲和层析柱有时会有困难，而且有时不能过多反覆使用。

蛋白质纯度的鉴定 蛋白质提纯后必须分析其纯度，一般应有两种以上的方法来分析其纯度，至少也应在两种以上的条件下鉴定其纯度。通常可用制备纯化蛋白质的方法改成分析方法，如电泳、凝胶过滤、离子交换层析等，也可用结晶、活性、免疫分析、超离心，乃至蛋白质结构分析等来确定蛋白质的纯度。对纯化蛋白质所要求的纯度是随实际需要而定的，生物制品应考虑制品在体内的副作用，用于化学结构分析的蛋白质要求其杂质含量低于分析方法的灵敏度等等。然而纯度仍然有其相对性，随着分析技术水平的不断提高，曾经认为是纯蛋白质的，又可出现微不均一性，可能对该蛋白质功能影响不大，但是如果是同工蛋白质（isoprotein），即使功能相近，但结构上则可有显著差别，则功能纯而结构仍不纯。

核酸分离纯化

将生物体内的各种核酸提取出来并纯化制成单一种类的过程，称为核酸的分离纯化（isolation and purification of nucleic acid）。这是研究各种核酸结构与功能的重要步骤，在核酸应用上也有重要意义。此过程之主要步骤是破碎细胞或分离出细胞器再粉碎，释出的核蛋白再去除其蛋白质，然后将核酸沉淀，去除其他杂质，以达到纯化的要求。但是由于不同来源及种类的核酸结构各异，如双链、单链、线状、环状等，分子大小也相差很大，必须根据各种核酸的特点，采用合理的方法进一步纯化。纯化过程中要特别注意避免高温、过酸或过碱而引起变性，更要防止一些核酸酶污染，对核酸降解，可采用 EDTA 螯合二价金属离子而抑制 DNA 酶，采用一些抑制剂抑制 RNA 酶，甚至应用口罩、手套以防污染。此外，对大分子核酸如 DNA 的分离纯化还需防止操作时过分搅拌、离心等对纤维状分子的机械剪切而断裂。

核酸的提取 根据不同的生物材料及所需提取的核酸种类，采取不同方法，一般先提取总核酸，再分出所需的核酸种类；但是含量较少的核酸宜先分离细胞器，再分离该细胞器中所含核酸种类（如线粒体 DNA）。

破碎细胞或细胞器 可用超声波、匀浆器或细胞捣碎器等方法，但易致 DNA 长纤维链切断；也可用溶菌酶、蛋白酶使细胞破裂，对细菌材料用溶菌酶是有效的，培养细胞或细胞器用蛋白酶处理即可使其破碎；用各种去垢剂使细胞膜破裂，如十二烷基硫酸钠（SDS）或脱氧胆酸钠等，非离子型去垢剂（如 Triton X－100）则较温和，故常用。

去除蛋白质 体内核酸一般与蛋白质结合形成核蛋白，提取时应将核蛋白解离而去除各种蛋白质。用去垢剂如 SDS 可与蛋白质结合而使核酸分离出来；用有机溶剂如酚、氯仿可使蛋白质变性而与核酸分离，使核酸溶解在水相中而抽提出来，以去除蛋白质；用蛋白酶处理而降解掉蛋白质是温和的方法，可避免抽提时的过度振摇，但仍需用酚抽提去除酶蛋白。

沉淀核酸 常用乙醇或异丙醇等有机溶剂使核酸盐沉淀。分子小、浓度稀则沉淀慢，必须低温长时间放置或高速离心分离，分子大的 DNA 则易于沉淀出来，形成丝状纤维。用聚乙二醇（PEG）也可沉淀 DNA，分子愈小，所需 PEG 浓度愈高。浓度太稀的核酸可先用正丁醇抽提使其浓缩后，再沉淀核酸。在沉淀过程中，一般能将一些糖类及小分子杂质去除。

DNA 与 RNA 的分离 在提取 DNA 时应除去 RNA，在提取 RNA 时也应除去 DNA。在抽提 DNA 时，可将抽提材料置于生理浓度的氯化钠及柠檬酸钠（SSC 溶液）中反覆搅拌，则离心后可除去溶解度较大的核糖

核蛋白，而溶解度小的脱氧核糖核蛋白残留在沉淀中；抽提DNA时也可用RNA酶除去RNA；抽提RNA时则用DNA酶除去DNA。

核酸的纯化 分离提取得到的核酸制品有的即可利用，但是很多情况下还需进一步纯化，方法也是多种多样的。

超速离心法 在超速离心力场中，核酸的沉降速度与核酸的分子量及形状、离心力场的强度及介质的粘度有关。在纯化核酸时，常用5%—20%蔗糖在离心管中制成密度梯度，对核酸进行沉降速度超离心，可用于分离不同种类的RNA及DNA大小不同的片段。由于不同的RNA分子大小不一，离心后根据分子大小差别可在蔗糖密度梯度的各个部位形成区带而分别收集，浓度小时，还可在各区带收集后反覆进行超离心分离而纯化，含量小的mRNA常用此法得到纯化。DNA经限制性内切酶酶切后得到长短不一的DNA片段也可用此法进行分离，但是分子很大的DNA的沉降速度主要依赖于样品中浓度，很少用此法分离纯化。

用氯化铯或硫酸铯进行等密度超离心主要用于纯化DNA，其实硫酸铯形成的密度梯度比氯化铯更陡，也能纯化一些RNA。在纯化DNA时，将氯化铯配成一定密度，在离心管中加入样品进行足够时间的超速离心，形成氯化铯密度梯度，同时DNA等分子也移动至相当于其浮力密度的位置，形成窄带，处于平衡状态，故又称沉降平衡法。藉此不仅可将浮力密度相差较多的少量RNA及蛋白质除去，而且浮力密度相差仅0.001—0.002的两种DNA也能检测，相差0.01—0.02的就能较好分离。不同DNA中(G+C)%不同，则浮力密度有差别，可藉此区别而分离。

凝胶电泳 核酸分子带电荷，但各种核酸分子电荷密度相近，一般电泳无法分开，利用凝胶的分子筛效应，可使分子大小及形状不同的核酸出现迁移速率的变化而分离开来。一般迁移率与分子量对数及胶浓度成反比。常用的凝胶为聚丙烯酰胺及琼脂糖，对不同分子大小的核酸可采用不同浓度的凝胶进行分离纯化。凝胶电泳不仅能区分分子大小不同的核酸，对不同构象的DNA也能分开，通常闭环状的迁移率大于线状DNA，而线状又大于单链断裂形成的开环状DNA；甚至双链与单链也能分开，当然链长不同更易分开，可测定核酸的分子量，在核酸顺序测定中也用此法。

层析 常用凝胶过滤柱层析，以分离分子大小不同的核酸分子，如葡聚糖凝胶及聚丙烯酰胺凝胶宜于分离RNA等较小的核酸，琼脂糖凝胶宜于分离DNA大分子。也可利用核酸带电荷的不同，进行离子交换层析而分离。以带疏水基团的阴离子交换剂作为固定相，进行反相层析，使核酸通过其碱基吸附于柱上，再用极性溶剂洗脱，对核酸的分离有较高的分辨率，而且可进行高效液相层析而提高速度，对分离核酸效率更好。如各种tRNA的分离、DNA限制性酶切片段的分离等，效果都较好。此外，利用羟基磷灰石柱层析，可吸附双链DNA，硝酸纤维素柱层析可吸附单链DNA而分离纯化各种核酸。亲和层析也可用于纯化核酸，如带有多聚dT的纤维素或琼脂糖可用于结合mRNA的多聚A尾而使mRNA纯化，带有互补DNA的载体也能特异结合mRNA而使其纯化。

分子杂交 利用特定的探针进行原位杂交，可以检出特定顺序的重组DNA，再进行分离纯化而制备基因工程中所需的目的基因。

免疫法 多核糖体上合成的肽链可与相应的抗体结合而沉淀，从而可得到相应的mRNA，再进一步提取纯化而制备纯mRNA。

核酸纯度的鉴定 制备的核酸制剂可利用260nm波长的吸收峰来进行鉴定，天然双链DNA的A260/A280比值为1.8，低于此值则可能其中仍含蛋白质，高于此值时可能其中有RNA。RNA的A260/A280比值约为2.0。DNA浓度低时可加入荧光染料溴乙锭进行荧光检测以提高其灵敏度。

基因工程

将不同生物的遗传物质(基因)，在体外人工剪切、组合、拼接后，再转入受体生物细胞中进行无性繁殖，并使所需要的基因在细胞内表达，产生人类所需要的产物，或创建新的生物类型，此种工序称为基因工程(genetic engineering)。其基本技术是在分子水平上人工进行基因DNA的切、接、组合，也即DNA体外重组，核心问题是建立分子克隆，使重组DNA在细胞中无性繁殖和表达。借助基因工程技术，使人们从认识生物、利用生物的时代，跨进了改造和创建新生物的时代，在包括医药的许多领域中也将产生难以估价的经济效益和社会效益。

基因工程的主要程序包括取得目的基因，选用限制性内切酶进行剪切，选择载体，体外构建重组体，重组体进入宿主细胞的转化与增殖，乃至产物的表达等一系列技术问题。

目的基因的取得 所需进行分子克隆的特定DNA片段即为目的基因，但仅占染色体的很小一部分，有特定的碱基序列。可从以下几种方法取得：

(1) 从供体生物基因组获得：将基因组进行机械剪切、超声或酶切后，分成很多片段，多拷贝基因的含量多时尚可以分离纯化出来，但单拷贝基因的分离纯化就难以直接进行，必须先建立基因文库(genomic library)，也即将全部片段与载体连接，建立克隆、繁殖成菌落，每个菌落代表一个基因的克隆。需要目的基因时，利用相应的基因探针进行筛选，再扩增即可获得。此法目前常用，快速简便，纯度高。

(2) 从 mRNA 反转录生成：将蛋白质编码的特异 mRNA 从组织中提取出来，通过反转录酶将其反转录合成互补 DNA，作为目的基因。也可将全部 mRNA 反转录生成的全部 cDNA 克隆而建立 cDNA 文库，包含了全部可表达的基因。再用适当的基因探针或 RNA 探针，乃至蛋白质抗体进行筛选后扩增，也能得到所需的目的基因。

(3) 从人工合成获得目的基因：在了解其 mRNA 或蛋白质的一级结构后，可推测其 DNA 序列而予以人工合成，目前一次已可合成长约 50 个核苷酸左右的 DNA 片段，用连接酶作用还可将多个片段连成长链 DNA。此法还可合成突变基因用于研究。

载体的选择 载体是携带目的基因并将其转移至受体细胞内复制和表达的运载体。载体种类多，其共同特性是：①含有非功能必需区，外源基因插入其中后不影响其本身的功能。②含有复制起始区，具有自主复制能力。③独立于宿主细胞染色体 DNA，能被分离纯化。主要的载体有质粒、噬菌体及病毒等。大肠杆菌常用载体为质粒和噬菌体，乃至粘粒(cosmid)；动物则用病毒和转导质粒；酵母则有各种酵母质粒作为载体。

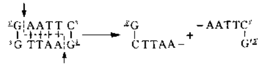
质粒 是细菌染色体外的环状 DNA 分子，能自主复制，细菌中拷贝数从几个到 200 个不等，大小 1—200kb。常用的如 pBR322 质粒为 4326bp。用于分子克隆的质粒一般都经过人工改造，以适应实验实际的要求，如结合筛选标记等。酵母中也有几种酵母质粒可作为酵母基因工程载体。在哺乳动物细胞中也可用转导质粒作为表达载体，除了含有 pBR322 中部分区段外，还需有在哺乳动物细胞中的筛选标记基因、启动基因及终止转录区的信号序列等，以利于筛选及表达。

噬菌体 有双链 DNA 噬菌体及单链噬菌体用于基因工程。常用的 λ 噬菌体是双链 DNA，长约 50kb，两端各有 12 个核苷酸形成的互补单链，能在细菌内互补粘连而形成环状双链，中央段为非必需部分，可以被其他 DNA 片段取代，故能作为基因载体，可插入 20kb 以上的外源基因。如在质粒中加入 λ 噬菌体的粘性末端，则既有质粒性质，又有 λ 噬菌体性质，特称为粘粒，仅有 4—6kb，却能容纳 45kb 的外源基因插入。

M13 噬菌体为 6 500 个核苷酸的闭环单链 DNA，进入细菌则进行双链复制，并释放具有感染力的单链噬菌体。其双链 DNA 可分离出来作为基因工程载体，单链 DNA 则便于序列分析。

病毒 动物细胞常用猿猴病毒 SV40 作为载体，为闭环双链 DNA，含 5 243bp，碱基序列已全部搞清，各功能区已定位，能自主复制，也能整合到染色体，可大量培养，故常用为基因工程载体。

内切酶的选用 限制性内切核酸酶是基因工程中主要的工具酶，广泛分布于微生物，用以破坏异源 DNA 以保护自身；能识别双链 DNA 中 4—8bp 的反转对称性序列，使双链特定部位内切水解，有的使两链横切形成平头末端，有的在两链定点分别切开，形成方向相反的互补碱基末端，则可互补粘接，称为粘性末端。常用的限制性内切酶有几十种，酶切位点各不相同，如大肠杆菌 R 株系的第 1 种限制性内切酶 *Eco* RI 可特异性切割 DNA 中下列序列成粘性末端。



限制酶 *Eco* RI 切割 DNA 方式示意

重组体的构建 将目的基因用 DNA 连接酶接到合适的载体 DNA 上，形成重组 DNA，简称重组体。有粘接法及平端连接法。

(1) 粘接法：用合适的限制性内切酶分别降解含有目的基因的 DNA 及切开载体 DNA，则两者两端均为相同的粘性末端，在适当的温度下，两者粘性末端可通过氢键互补配对，再用连接酶催化使其共价连接而形成重组体，使目的基因接在载体的 DNA 环内。

(2) 平端连接法：当限制性内切酶作用后或机械剪切产生的平端则需采用平接法，用大量 T_4 噬菌体 DNA 连接酶可在平端之间形成共价键；或者用化学合成的 DNA 短片段作为接头，藉连接酶将其接到目的基因两端，而接头中存在特殊的限制性内切酶识别序列，再经该限制性内切酶作用即可形成粘性末端，再进行粘接；或者用均聚尾巴连接法，即用末端转移酶将载体和目的基因的平端分别加接聚 A 或聚 T，也可分别加接聚 G 或聚 C，以后通过均聚尾巴之间的互补而进行粘合。

重组体的转化 重组 DNA 被宿主细胞摄取而达到外源基因转移的过程，称为转化，使宿主细胞获得新的遗传性状，称为转化细胞。将基因转移人细胞的技术有多种。基因转移入细菌常用氯化钙处理，使成感受态细胞，则 DNA 易进人细菌细胞。外源基因转移入哺乳动物细胞则可用：①磷酸钙共沉淀法，即用磷酸钙与 DNA 形成沉淀，再与细胞混合，DNA 即可渗入细胞内。②DEAE - 葡聚糖转导法，将 DNA 导人细胞。③电脉冲打孔转导，则利用高压脉冲电场，使细胞膜上形成无数小孔，以利于 DNA 导人细胞。④显微注射法，则在显微镜下将 DNA 直接注入细胞内。技术的不断发展，可出现多种转移方法。

菌落筛选 随着转化细胞的繁殖，重组体也随之扩增，将含有重组体的转化细胞从其他细胞中挑选出来的过程称为筛选。可利用：①载体上的遗传标志来筛选，如抗药性标志以排除不抗药的细胞；利用氨基酸合成酶系可排除缺该酶系的异养型细胞；也可利用颜色反应或某种培养基的利用能力来筛选。②原位杂交

法，选择适当的探针与重组体中 DNA 进行杂交来检测特定 DNA 片段。③利用目的基因的表达产物来进行筛选，如用各种免疫化学法进行产物蛋白质的鉴定而筛选。此类方法甚多，与重组体鉴定起了相互验证的作用。

重组体鉴定 方法多种多样：①凝胶电泳可观察重组体区带而鉴定。②DNA 序列分析则更为可靠，但费时。③杂交阻抑翻译法和杂交释放翻译法则可通过相应 mRNA 与 DNA 的杂交情况而影响其翻译，从而进行鉴定的方法。

基因工程的应用 应用广泛，可分为以下四个水平：

基因元件的基因工程 将特殊基因片段通过载体克隆大量繁殖而作为重要的基因元件，既可用于各种基因工作系统、又可作为基因分析探针，在一些遗传性疾病或病毒性疾病的基因诊断中，具有灵敏与专一的优越性。在法医中也有广泛的用途。

基因一级产物的基因工程 不同的基因可表达出不同功能的蛋白质分子，属于基因一级产物。如胰岛素、生长激素、乙型肝炎病毒表面抗原、淀粉酶、一些多肽生长因子等，在医学上都有重要的应用价值。

基因二级产物的基因工程 生物细胞产生乙醇、氨基酸、抗生素、甾体激素等系通过相应酶系而合成的，属于二级产物。通过一些关键酶的基因工程，可以为二级产物的生产提供丰富的来源，在医药工业上具有重要的意义。

高等生物的基因工程 将外源基因引入高等生物细胞株，繁殖出具有优越性状的品系，应是基因工程的高级目标。

基因治疗正是根据基因工程的原理，将有功能的基因转移到病人的细胞内以纠正遗传缺陷而使细胞获得正常的功能。目前已在骨髓干细胞、肝细胞、淋巴细胞、癌细胞等中进行基因治疗获得一些进展。由于生殖细胞的基因转移涉及了伦理问题，还不能在基因治疗上进行试验，然而，无疑地通过基因工程将人类推向优生，是重要的途径。

聚合酶链反应

聚合酶链反应（polymerase chain reaction），简称 PCR，是近年建立及发展起来的新型体外选择性扩增特异性 DNA 片段的技术。其本质为体外 DNA 聚合酶促合成反应。由于它具有快速、简便、灵敏、特异及对样品纯度要求不高等优点，自 1985 年 Saiki 等人首次应用以来，PCR 技术已被广泛应用于基因工程、蛋白质工作、遗传性疾病和传染病的诊断、肿瘤发病机制的研究及法医学鉴定等方面，是近年方法学上的一次重大革命。

发展简史 PCR 技术的建立及发展最早起始于人们对该酶分子的认识和研究。1953 年，Watson 和 Crick 提出的 DNA 双螺旋结构及其半保留复制模型，以及 1955 年 Arthur Kornberg 发现的 DNA 聚合酶对于 PCR 技术的建立起了重要作用。1971 年 Khorana 等首次提出了体外扩增 DNA 的设想。随后，他实验室的 Kleppe 用一对分别为 9 和 10 个核苷酸长度的引物，经 2 个循环扩增了一段 30 个核苷酸长度的 DNA 片段，这是人类第一次 PCR 实验。由于当时还很难进行 DNA 序列测定及寡核苷酸引物的合成，而且使用的 DNA 聚合酶也为完整的酶分子，而不是 Klenow 片段，因此尚不能作多次循环。而真正现代概念上的 PCR 技术则于 1983 年 4 月由美国 Perkin－Elmer Cetus 公司人类遗传研究室的 Mullis 发明。1985 年，Mullis 首次在美国人类遗传学会会议上报道了这一技术。同年，Saiki 等最先将其应用于镰形红细胞贫血的产前诊断，获得成功。开始人们使用的 DNA 聚合酶为 DNA 聚合酶 I Klenow 片段。由于该酶不耐热，每次加热变性 DNA 后都需要重新补加 Klenow 片段。随后，耐热性 DNA 聚合酶（如 *Tag* DNA 聚合酶）的发现及纯化，使得在反应体系中一次加入足量的酶即可满足整个反应过程的需要，从而大大便利了操作；继之 Cetus 公司第一台 PCR 循环仪的研制成功，使得 PCR 技术的自动化成为现实而被广泛应用。现在 PCR 技术的应用几乎渗透入整个分子生物学及其分支学科，有关 PCR 相关技术如套式 PCR、锚定 PCR、原位 PCR、定量 PCR、逆转录 PCR、不对称 PCR 等也获飞速发展，成为当今分子生物学中最具影响的新技术。

基本原理及特点

基本原理 PCR 扩增类似于 DNA 的体内复制，其基本原理是根据 DNA 聚合酶具有以单链 DNA 为模板，在寡聚核苷酸引物的引导下，沿 5′→3′方向掺入单核苷酸，合成延伸新链的特性，在适合的条件下，体外进行靶 DNA 片段的重复合成。PCR 扩增包括三个主要步骤：①变性：加热靶 DNA，使其双股链解离成单链。②退火：也称复性，是将两条单链引物在适当的温度下分别结合到已变性的靶 DNA 序列的 3′末端。③延伸：结合于靶 DNA 序列 3′末端的引物在 DNA 聚合酶催化下，沿 5′→3′方向掺入单核苷酸，将引物自靶 DNA 的 3′端向 5′端延伸。一个典型的 PCR 循环就是通过变性—退火—延伸来完成的。每经过一个循环，靶 DNA 序列得以成倍扩增。而新合成的 DNA 链经变性解离后，又可作为下一轮循环的模板与引物结合，开始新一轮 DNA 的合成，如此反覆，即可使靶 DNA 片段呈指数性增加，经 25—30 次循环后，扩增倍数理论上可达 10^9，实际可达 10^5—10^7。

反应特点 PCR 技术之所以能被广泛迅速地应用，其重要原因是该技术具有以下特点：

（1）灵敏度高：PCR每一次循环扩增均可以上一轮扩增产物为模板，因此其产物的生成可以指数方式增加。通过PCR扩增可使pg甚至fg水平的起始靶DNA扩增到μg水平。其扩增倍数为$(1+x)^n$，其中x为扩增效率，n为循环次数。这就使得我们可以对其至单拷贝的基因加以放大、分离；对单一双倍体细胞或单一精子的DNA进行定型分析。

（2）特异性强：PCR扩增的特异性首先取决于引物序列的特异性，同时也取决于引物与模板互相结合的正确性。而它们结合的正确性又依赖于退火温度。由于PCR扩增中采用了耐高温的DNA聚合酶，因此引物与模板可在较高的温度下进行退火结合，从而保证了相互结合的正确性，增强了PCR的特异性。

（3）操作简便：随着分子生物学技术的发展，现在已可大量合成寡聚核苷酸引物，耐热性DNA聚合酶也已克隆表达。这便使得在PCR操作过程中，只要一次性足量地加入引物及DNA聚合酶，就可很便利地进行数十次的PCR循环。而且，微电脑全自动调控的PCR热循环仪的应用，使PCR的操作极为简便。

（4）对起始材料要求低：由于PCR技术灵敏度高，特异性强，对于含量极微的靶DNA序列的DNA粗提物及总RNA都可成功地扩增，获得较多的产物。对于部分降解DNA片段也可经多次PCR扩增及相应的连接，获得全长DNA片段。

由于PCR技术具有上述明显的特点，加之以DNA聚合酶可高效率、快速地使单核苷酸掺入，因此应用PCR技术进行目的基因的扩增、分离，核苷酸序列测定及疾病的诊断，法医学鉴定等都比常规方法快得多，具有很高的效率。当然，由于目前常用的*Tag* DNA聚合酶缺乏3′→5′核酸外切酶的活性，不能纠正反应中发生的错配，使得新合成的DNA链可发生一定程度的碱基错配，应予以注意。不过其错配率极低，约1/9 000。

典型反应体系及操作 典型的PCR反应一般在50μl或100μl反应体积中进行。在这一体系中，包含有引物、耐热性DNA聚合酶、PCR缓冲液、dNTP及待扩增的模板DNA。引物量一般为终浓度0.2—1.0μmol/L。除特殊需要外，正、反（或上、下游）引物的量保持一致；常用的耐热性DNA聚合酶为*Tag* DNA聚合酶，反应浓度为每一反应体系中含1—2.5U；PCR缓冲液常以10倍浓缩冻存，其中Tris－HCl（pH8.4，20℃）100mmol/L，KCl 500 mmol/L，$MgCl_2$150mmol/L，明胶1mg/ml；dNTP为四种三磷酸脱氧核苷酸的混合试剂，反应时每种dNTP终浓度为200μmol/L；模板DNA虽不需完全纯化，但也应不含DNA聚合酶抑制剂，其加入量一般为10^2—10^5拷贝的靶序列。

各种PCR操作程序基本相同，所不同的是根据引物及待扩增的靶DNA序列的不同，设计不同的反应循环参数。通常在0.5ml的微量离心管中依次加入：①高压灭菌双蒸水：补充至总反应体积。②10×PCR缓冲液：加入1/10体积的量。③引物：各1μmol/L。④DNA模板：加入10^2—10^5拷贝（可先经100℃ 10min变性）。充分混匀后稍离心，滴加50—100μl石蜡油于反应液面以防蒸发。放入PCR热循环仪中，先经95℃、7min变性，待冷至延伸温度时，加入1—2.5U *Tag* DNA聚合酶，作用1min。PCR循环条件为：94℃变性1min，适当温度（根据引物的不同设定）退火1min，72℃延伸1min。循环次数为25—35次。PCR产物用琼脂糖凝胶电泳检查。

影响因素 PCR技术虽然操作简便，但其扩增反应本身是一个非常复杂的过程，这一过程包括DNA变性、退火及延伸合成。有多种不同的成分参与这一过程，因而许多因素可影响PCR扩增，其主要的影响因素有：

（1）引物：引物是决定PCR扩增特异性的关键因素。设计及合成合适的引物对于获得满意的PCR结果非常重要。一般来说，PCR引物的长度应以15—30碱基为宜；其序列应特异，序列内部无形成二级结构及发生互补的可能；（G＋C）含量大致占50%；合成后的引物最好经纯化后使用；使用时浓度不要偏高，以免形成二聚体及发生非特异性扩增，低引物浓度不仅经济，而且反应特异性也较好；除特殊需要外，加入反应中的两个引物浓度应一致。

（2）DNA聚合酶：用于PCR扩增的DNA聚合酶包括Klenow片段、*Tag* DNA聚合酶、T4聚合酶、*Tth* DNA聚合酶、*Vent* DNA聚合酶及*Sac* DNA聚合酶等，其中应用最广泛的是*Tag* DNA聚合酶。其用量通常为1—1.5U。酶浓度过高时，易导致非特异性扩增条带的出现，用量过低时又会使靶序列生成量过低。

（3）dNTP浓度：当反应中每种dNTP（dATP、dCTP、dGTP、dTTP）的终浓度在20—200μmol/L范围时，PCR产物生成量、特异性及其合成的同一性间的平衡最佳。当dNTP量过高时，易发生错误参入，大于50mmol/L时还可抑制*Tag* DNA聚合酶活性；而当dNTP过低时，又将降低反应产物的量。此外，四种dNTP的浓度也应一致，否则易发生错误掺入。

（4）PCR缓冲液：缓冲液中所含的KCl浓度过高（>50mmol/L）时可抑制*Tag*酶活性；Mg^{2+}过高则降低反应的特异性，当Mg^{2+}浓度过低时，酶活性显著降低，产量减少。此外，Mg^{2+}浓度还可影响引物的退火、模板与PCR产物的解链温度、引物二聚体的形成等。

（5）模板：DNA或RNA均可作为PCR扩增的模板。所不同的是RNA扩增需先经RNA逆转录酶的作用，逆转录成cDNA后才能进行。为提高扩增效率及正确性，应尽量纯化样品。当然部分纯化的样品也能有效扩增，但其中必需无DNA聚合酶抑制剂。模板的加入量在一定程度上影响扩增的效率，不同性质的靶

DNA,其加入量不同。

(6) 循环参数:变性温度的高低及变性时间的长短决定模板 DNA 变性程度,从而影响 PCR 的效率。常用的方法是将模板 DNA 在 DNA 聚合酶加入前先经 100℃10min 变性,在以后的循环中 94℃变性 1min;退火温度取决于引物的碱基组成、长度及浓度,一般低于引物在 PCR 条件下真实温度值 5℃。*Taq* DNA 聚合酶最佳的延伸温度为 72℃,此时不仅扩增产物特异性强,其产量也高。在此温度下,核苷酸参入速率为每秒 35—100 个。因此,不同长度的扩增片段其要求的延伸时间不同。过长时间会导致非特异性条带的产生;循环次数主要决定扩增程度。循环次数过少,产量低,循环次数过多又导致非特异性及平台效应(plateau effect)。一般循环次数为 25—35 次。

(7) 其他因素:高温起动可减少二聚体的形成及引物的自我复性,提高灵敏度及特异性;二甲基亚砜(DMSO)、氯化四甲基铵(TMAC)、甘油等也一定程度地改善 PCR,且对 DNA 多聚酶有影响;此外,PCR 热循环仪的温控精度及速率的不同,对 PCR 也有一定的影响。

总之,影响 PCR 效果的因素很多。在进行不同的 PCR 扩增前,应做各种因素、条件的优化选择,以获得最佳的 PCR 扩增结果。

几种常用 PCR 技术及其应用 PCR 及其相关技术的发展异常迅速,新的方法层出不穷。这些技术各有所长,各有所用。其中较常用的有:

套式 PCR 是通过一对"外"引物扩增一较大的 DNA 片段,然后再通过一对在扩增产物中的"内"引物扩增小片段的 PCR 方法。该方法的特点是通过两次连续放大,大大提高了 PCR 检测的灵敏度,保证了产物的特异性。特别适用于靶 DNA 序列量较少标本的检测。

锚定 PCR 当欲扩增的靶序列(DNA 或 RNA)片段仅一端序列已知时,可根据已知序列合成第一引物,待扩增到未知序列末端时,加上一 poly(dG)尾,再用 poly(dC)作为第二引物进行 PCR 扩增,从而可得到大量未知序列的 DNA 片段。本技术可克服常规 PCR 的限制,扩增部分未知序列。

不对称 PCR 在 PCR 反应体系中加入一对高低不同浓度的引物,高 PCR 进行前 20 多个循环时,绝大部分产物为双链,且以指数形式递增;当低浓度引物耗尽时,则只有一个引物参与 PCR 扩增,这样获得的产物便为单链 DNA。通常两种引物的比率为 50:1—100:1,低浓度引物限制在 0.5—1.0 pmol。这一技术主要用于产生单链 DNA,以便于直接进行 DNA 序列测定。

原位 PCR 组织细胞经固定、乙醇透化及蛋白酶 K 处理后,直接进行 PCR 扩增,这样可将靶序列在细胞结构中原位扩增放大。这一技术可将 PCR 扩增结果与单一细胞类型相联系,判断靶序列在细胞中的存在部位,相对数量及携带靶序列的细胞百分比。

逆转录 PCR 主要用于 RNA 片段的扩增。其主要原理是将欲扩增的 RNA 片段先经逆转录酶作用合成 cDNA,然后以 cDNA 为模板,进行常规 PCR 扩增。本法的建立,为 RNA 的研究提供了有用的技术。

定量 PCR 在常规 PCR 扩增体系中,定量加入内参照,PCR 扩增后,通过测定内参照的量来推算靶序列的起始浓度。用于定量 PCR 的内参照常为靶序列本身。不同的是中间部分序列缺失或经突变后产生一新的酶切位点,使扩增后能与靶系列区别开来。这一方法对于定量研究某些基因片段,特别是在医学上估价某些药物抗病原体的疗效以及病毒突变株与野生型毒株共感染的关系具有重要作用。

PCR 末端修饰法 主要根据 PCR 引物 5′端决定 PCR 产物的特异性,5′端限定 PCR 产物的长度,修饰 5′末端不影响 PCR 反应这一特性,在引物 5′端增加某些内切酶序列,经 PCR 扩增后产生的产物便于进一步的基因操作。末端修饰法还可以加入核素或非核素标记分子,起始或终止密码子,甚至某些调控元件,通过引物 5′末端修饰,也可改变扩增产物的 5′端序列,进而产生各种突变,如替代、缺失、插入等,来构建突变体及重组体。

PCR 标记技术 通过 PCR 扩增,将核素或非核素化的 dNTP 参入新合成的 DNA 链中,制备各类无载体 DNA 探针。参入的标记物常有 $^{32}P-dNTP$、$^{35}S-dNTP$、Br-dUTP、Bio-dUTP、Dig-11-dUTP 等。同时还可结合不对称 PCR 技术来制备单链 DNA 探针。

核素示踪法

核素示踪法(technique for radiotracer)指将研究的对象,如某种元素、化学基团、化合物和细胞等用核素加以标记,然后再追踪其去向,观察其吸收、分布、转移、转变和排泄情况的研究方法。它是许多其他核素方法,如竞争放射分析法、活化分析法、放射自显影术等的基础。核素示踪法常用于研究物质代谢的各种问题,如代谢转变的化学途径、代谢物质在体内的部位及其更新速度等,从而搞清生物体内所发生的各种理化反应,以阐明生命活动的本质。现代分子生物学的一些基本问题,如蛋白质的生物合成、核酸的结构和功能研究等都需使用核素示踪法。

核素示踪法的优点和限制 核素示踪法有下列优点:

(1) 灵敏度高:最灵敏的重量分析天平的灵敏度可达百万分之一,即 10^{-6}g,而核素示踪法则可相当准确地测定出 10^{-14}—10^{-18}g 的物质,其灵敏度比化学分析法高 10^{8} 倍。

(2) 测量方法简便：利用各种辐射探测仪可方便地测出示踪原子数而不受其他非放射性杂质的干扰，免去许多分离提纯步骤。

(3) 合乎生理条件：在以往对糖和蛋白质代谢的研究时，常采用动物肝脏或胰腺等急性切除术，并使用较大的药理剂量，这种方法会对机体的正常代谢造成明显影响，而核素示踪法可在完整无损的机体以及生理剂量下研究物质代谢的变化。

(4) 进行定位研究：核素示踪法不仅能准确定量地测定代谢物在体内的转移和转变，而且可以确定放射性标记物在组织器官内的分布。

然而，核素示踪法也受到某些限制，例如：①研究人员需经过专门训练，实验室需具备基本的安全防护条件和设备，如辐射探测仪等。②个别元素没有合适的放射性核素，有的核素半衰期极短，无实用价值。③某些元素有核素效应，又称质量鉴别作用，是同一元素的各个核素质量差异而引起某些性质上的不同。在用轻元素作示踪剂时应考虑到核素效应可能带来的误差。④辐射效应。当放射性核素用量过大或浓集于某些敏感器官或组织时，其射线可能导致损伤而得到反常的结果。

核素示踪实验的一般步骤 在正式实验前，要根据实验目的和实验周期选择合适的示踪剂，选择示踪剂时要考虑到以下诸方面：

射线类型 α粒子能量低、测量困难、机体的元素组成中极少含发射α粒子的元素，因此在医学和生物学实验中甚少被使用。一般多选择放射低能γ射线的核素作体内示踪实验，而选择放射β射线或低能γ射线的核素作体外示踪或各种代谢的示踪研究，因为低能γ粒子和β粒子都有足够高的能量、易于测量以及便于保护。

半衰期 根据实验周期的长短选择半衰期相应的核素，实验周期仅为数小时或数天的研究，就不应选择半衰期长的核素。体内示踪研究还要考虑核素的生物半衰期，因为放射性核素对机体的影响，不仅取决于它的物理半衰期(Tp)，还取决于生物半衰期(Tb)以及它们两者的综合结果，即有效半衰期(Te)。三者的关系可用下式表示：$1/Te = 1/Tp + 1/Tb$。从此式中可见，当Tp值很大时，则有效半衰期主要与生物半衰期的长短有关。生物半衰期与示踪剂的化学性质及其在生物体内的代谢速率有关。某些核素(如^{14}C)虽然物理半衰期很长，但在体内的有效半衰期并不长，故仍可被使用。

核素的放射化学纯度 医学研究中所要求的示踪剂应不含其他放射性物质。

放射性比度 指单位重量标记物所含有的放射性强度。在示踪实验中，放射性物质往往为同种稳定性物质所稀释，因此原始的放射性比度必须足够高。如果放射性比度太低，为满足测样的放射性要求而所加的化学量超过生理剂量，会使实验结果失去真实性。

选择合适的测量方法 任何一种示踪实验的最后一个步骤都要对处理的样品进行测量，获得数据。因此测量方法的选择主要依据所用核素的射线类型。α粒子可用带有硫化锌晶体的闪烁计数器、电离室或核乳胶进行测量；γ粒子主要选择碘化钠晶体的闪烁计数器测量；β粒子因射线能量不同可分为软β射线和硬β射线两种，属于前者的核素如^3H、^{14}C，多选用液体闪烁计数器。后者的核素为^{32}P、^{90}Sr等，多用云母窗GM计数器或有机塑料晶体闪烁计数器。最后有必要做非放射性模拟实验(冷实验)，对实验所需的试剂、仪器和防护设备等进行仔细检查，并将实验全过程预做一遍，以保证活性实验能顺利进行。

具体进行示踪实验时则要决定核素示踪的用量、给予途径和放射性样品的制备及测量等。

(1) 核素示踪剂的用量：包括化学量和放射性强度两方面。化学量的计算与其他实验一样，而放射性强度的用量则需考虑：①核素的稀释度：进入机体的核素逐渐被稀释，其程度与标记物的比放射性、实验性质和实验对象等因素有关。一般使用的剂量以保证最后测量的放射性强度超过本底为宜。②核素的利用率：取决于标记物的给予途径、化学状态和机体的生理状态等。③核素在体内的分布：在体内常不呈均匀性，可蓄积在某些器官内，如放射性碘在甲状腺、^{90}Sr和^{45}Ca在骨骼中等。而且它们在体内的排泄速度也不同。④实验周期：实验周期长的研究在用量上要保证在实验结束时仍具有一定量的放射性。⑤安全剂量：因放射性核素有辐射效应，其用量必须符合国家有关防护规定中允许的标准。

(2) 标记物的给予途径：整体动物的示踪研究可采用口服和注射(如静脉、肌肉、腹腔、皮下)法。细胞培养中，可直接加人培养液。给药用量要求准确，操作符合安全防护规定。

(3) 放射性样品的制备和测量：因生物样品和核素类型不同而异。对不同核素类型标记的样品选择合适的测量方法已如前述，其中对软β粒子的样品往往需要经提取、消化和燃烧等加工处理后，再应用液体闪烁测量。测量有均相和非均相测量两种：均相样品在闪烁液中以真溶液形式存在，测量效率高，非均相样品则有悬乳液、乳状液和膜片法测量法，采用何种测量法可根据样品在闪烁液和水中的溶解状态及样品颗粒大小而定。

核素示踪法在物质转化研究中的应用 在物质进入机体新陈代谢过程中所经受的吸收、转移、转变、分布、排泄及其更新速度等过程都可用核素示踪法进行研究，这是因为核素示踪剂与自然界存在的相应物质，其化学、生物学性质以及在生物体内的代谢过程相同

之故。现主要介绍两方面内容：

研究物质转化过程中前身物和产物的关系 用于物质转化的核素示踪法有下列几种：

（1）参入试验和稀释因子：参入试验是将欲研究的前身物(A)的适当部位用核素标记，在被引入体内后，它随代谢而发生转化，即变为代谢产物(P)，然后观察两者的相对放射性，即参入率(产物的总放射性/前身物的总放射性)。如是前身物转化，则产物参入率高。有时要确定 A 与 P 之间是否存在中间产物(B)，那么先将 A 标记，引入体内，提取带标记之 B，再将标记之 B 给于机体，提取带标记之 P，观察参入率。若中间产物存在的时间短暂，不易被提取，可给大量非标记的 B，以观察参入率的降低。

稀释值是前身物和产物的摩尔放射性比度之比值，它表示在物质转化中前身物被内源性物质所稀释之倍数，与参入率的关系是：参入率 = 产物的 mol 量/稀释值 × 前身物的 mol 量。有时也用特异参入率，即产物的摩尔放射性比度与前身物摩尔放射性比度之比值表示，它表示产物分子占前身物分子的百分率。参入率、特异参入率和稀释值都是用来反映前身物和产物之间的关系。这些参数还受到所用的生物系统、前身物的性质和给予方式等因素的影响。

（2）产物标记部位的测定：在测定参入率和稀释因子后，还要确定产物中核素的位置或分布，了解标记的前身物是全部参入或经过代谢后间接参入、产物中的标记位置是否符合生物学上预示的参入位置。标记部位的测定还能对产物合成方式提供线索。确定分子中核素分布的方法是化学或生化的方法，即将分子降解成小片段后，测定这些片段的核素量。应用稳定性核素用分光光度法、磁共振法和质谱法来确定在产物中的位置。如果产物 P 中某一部位的原子分布与前身物 A 有规律性的联系，这就提示两者是前身物和产物的关系。从产物的标记部位分析可知产物的组成原子是由哪些前身物转化而来。

（3）双标记法：即在一个物质内或一个实验内采用两种不同的核素标记，以研究其中的一种核素的参入(即指示标记)和另一核素的参入(即参考标记)之间的关系。参考标记通常表示前身物分子骨架的转变；指示标记表示特殊基团或原子在转变过程中保留的程度，即：核素保留 = 指示标记的百分参入/参考标记的百分参入。如参考标记是^{14}C，指示标记是^{3}H，则^{3}H保留 = ^{3}H的百分参入/^{14}C的百分参入。实验中，通常测定前身物和产物的$^{3}H/^{14}C$之比值，即

$$^{3}\text{H 保留} = \frac{\text{产物的}^{3}\text{H}/^{14}\text{C}}{\text{前身物的}^{3}\text{H}/^{14}\text{C}}$$

（4）放射性比度的时相变化：如果 A 和 P 是前身物和产物的关系，则当标记的 A 引入机体后逐渐转变为 P，同时组织中非标记 A 不断补充已转化的 A，以维持体内 A 的化学恒定，因此组织中 A 的放射性比度下降，而 P 的放射性比度随之上升，达一定高度后也逐渐下降。若 A 和 P 之间有中间产物 B，那么 B 的放射性比度也有类似 A 和 P 的变化，时间上介于 A 和 P 之间。

（5）物质转化条件的研究：例如能搞清楚物质转化过程中所需的某些条件，如酶、离子强度、温度和 pH 值等。

物质更新速度和代谢库总量的测定 体内的各种物质都处于动态平衡之中，即使是骨骼和牙齿中的无机盐也是如此，只是更新速度较慢。了解体内物质如何保持平衡以及在病理情况出现的平衡失调对疾病的诊断和防治有重要意义。

（1）物质更新速度的测定：物质在体内发生生理生化反应的速度可用单位时间内反应物浓度的降低或生成物浓度的增加来表示。若以反应物浓度的降低加以表示，由于每瞬间的反应速度不同，故常用每瞬间的反应速度表示。根据质量作用定律，若温度不变，每瞬间反应速度与该瞬间反应物的浓度成正比，即瞬间速度 $-dc/dt = Kc$，c 代表反应物浓度，$-dc$ 表示在 dt 时间内反应物浓度的降低、K 为反应速度常数，是单位时间内反应物浓度变化的几率，即部分更新速度。在体外实验中，反应物的量往往是固定的，可直接测定不同时间的 c 而求得反应速度。但在体内，物质是处在动态平衡之中，原有反应物发生反应后，又有新的反应物补充，故不能按一般的定量方法来测定物质的反应速度，但利用核素示踪法就可以测定体内代谢库中物质的反应速度，即更新速度，因为原有的反应物用核素标记，补充的反应物不带标记，虽反应物总量不变，但放射性比度随时间而逐渐下降，上述瞬间速度公式仍可用，只是在核素示踪中，c 代表反应物的放射性比度，$-dc$ 代表在 dt 内放射性比度的下降。将上式重新排列积分后得 $C_2 = C_1e^{-kt}$，其中 C_1 和 C_2 各代表第一次取样和第二次取样所得的放射性比度，t 为两次取样之间的时间间隔。物质的部分更新速度 K 可通过不同时间测定物质的放射性比度而得到。上式也可写成 $C_2 = C_1e^{-0.693t/t_{1/2}}$，式中 $t_{1/2}$是物质的半更新时间，即代谢库中物质更新一半所需的时间，它与更新时间 t_T，即代谢库中物质全部更新一遍所需的时间有下列关系，即 $t_T = 1/K = 1.44 \times t_{1/2}$。从上式可知，部分更新速度 K 也可通过物质的放射性比度对取样时间半对数作图得到 $t_{1/2}$后再算出。若已知代谢库总量 P，就可进一步根据 $R = KP$ 求得物质的更新速度 R，即代谢库中单位时间内物质更新的量。

（2）代谢库总量的测定：代谢库指由许多化学物质所构成的循环体。这些化学物质与被细胞组织不断摄取和释放的类似物质达部分或全部的平衡，也就是说，某种物质在体内任何部位的新陈代谢规律和它在

整体中其他部位相同，把这一整体称为该物质的代谢库。同一物质在身体各部位的代谢规律不同，则属不同的代谢库。各种物质都有自己的代谢库，其量可通过核素示踪法加以测定。其方法是将标记物引入机体内，不同时间测得物质的放射性比度，以此为纵坐标，时间为横坐标半对数作图呈一直线，将直线外推与纵座标相交得到当 $t=0$ 时，即注射刚完毕，假定物质在体内已混合均匀时的放射性比度。标记物质的放射性强度与 $t=0$ 时放射性比度之比值即为代谢库总量 P。如果物质不仅来自一个代谢库，而是来自两个或几个代谢库，这时放射性比度对时间作图可能不是一条直线，或一部分是直线，另一部分是曲线。$t=0$ 时的放射性比度由两部分分别外推于纵坐标所得放射性比度之和。直线部分外推求 $t=0$ 时的放射性比度方法与单库时相同，曲线部分的外推直线是以曲线上每一实测值减去外推线上相应时间的数值。体内血浆胆固醇用核素示踪法证明是多库的，明显的是双库，有肝脏胆固醇代谢库和全身组织的胆固醇代谢库之分。代谢库总量的测定有助于了解各种物质在不同器官或组织中的代谢规律。

放射自显影术

放射性核素所发出的各种射线(如α、β、γ线)能使照相乳胶感光，因而可用感光乳胶片上感光银粒所在的部位和黑度，判断放射性示踪剂的位置和数量。这种利用感光乳胶记录、检查和测量放射性的方法，称为放射自显影术(autoradiography)，由它得到的影象称放射自显影象。例如在实验动物体内引入某种核素，通过标记化合物或药物等以后，再将动物组织制成切片，再涂上乳胶或贴上感光片，经曝光、显影和定影处理，则可得到与放射物质分布、浓度完全相应的影象。

自显影术已有百余年的历史，但近几十年得到迅速发展，已被广泛应用于生物医学的各个学科。自显影术能在形态学研究的基础上观察其功能的变化，如可研究机体在生理和病理状态下各种药物、营养物、毒物等在组织、细胞中的分布和运转；分析其合成、更新、蓄积、作用部位和机制；研究特异性前体物的参入部位、特点及影响因素，以探讨各种生物活性物质的代谢部位及机制。

随着技术上的不断改进，自显影定位准确，它不但可作整体脏器的宏观研究，而且还可以通过制成组织切片和超薄切片的自显影而进行微观的观察。自显影还可通过颗粒计数、光密度测量、图象分析处理等而进行定量检查。

类型 可分为三类：

宏观自显影 以肉眼或放大镜观察，用黑度(光密度)判定示踪剂的部位和数量。该法观察范围较大，分辨力较低，多用于整体小动物、脏器、肢体以及各种层析板免疫沉淀、电泳板等示踪的研究。

光学显微镜自显影 在光学显微镜下观察组织、细胞内示踪剂的部位和数量，观察范围小，要求分辨力高。观察结果时标本和自显影结合在一起。

电子显微镜自显影 用电镜观察细胞超微结构内银颗粒，以判断示踪剂的部位和数量，观察范围更小，分辨力要求更高，阅读时标本和影象在一起。

常用核素 凡能释放α、β、β^+射线、俄歇电子、内转换电子的核素都可用于自显影实验，而伴随发射γ、X射线的核素则没有自显影效应。放射性α粒子的核素因其毒性较高，只用于毒理研究。能量低的核素如^{3}H、^{14}C、^{125}I在自显影中有较高的分辨力应优先选用。半衰期很短的元素应尽量避免使用，自显影中常用的核素有^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{45}Ca、^{58}F等。

对化合物选用标记示踪时，最宜选择该化合物中原有元素的核素作标记，如有机化合物中必定有碳、氢原子，则可选用放射性核素^{14}C、^{3}H等来取代，这样被标记化合物的物理和化学性质可与原化合物基本相同。

常用感光材料 目前常用的是专用的原子核乳胶、氚片和X线片，其他各种卤化银照相乳胶感光材料都有感受核射线的能力，但灵敏度较低，分辨力较差，或因没有适宜的安全光线供自显影操作照明所用，故不适宜用作自显影。

原子核乳胶 简称核乳胶，是由溴化银与明胶组成的一种悬浮液，常温下呈液态，低温下呈胶冻状。使用前先在暗室内用热水浴(40℃)临时融化。乳胶涂布的厚度与其稀释度有关，乳胶的稀释一般用去离子水或双蒸水。在乳胶融化后常需加适量的附加液(6-甘醇铬矾液)，通常为原体积的1/10，其作用可使乳胶易于涂布、减少气泡、降低本底，并提高乳胶层的强度和减少体积膨胀。待乳胶完全融解和稀释搅拌均匀后，静置10min待气泡吸收后，可以直接涂布于标本、支持物、载玻片、盖玻片上，制成乳胶干板、揭膜乳胶板等。

使用核乳胶应注意：①暗室内应避光严格、清洁防尘，在安全灯下操作时，应尽量减少不必要的照射。②所用容器和器皿按进行化学实验要求清洁。③为使用方便和防止污染以及因反覆冻融可增加本底，故按每次实际用量将乳胶分成小包装保存。④显影液和定影液应新鲜配制。⑤为防止潜影消退，涂布的乳胶片应在低温下(4℃)密封和干燥的条件下进行曝光。

氚片 即为溴、碘化银与明胶组成的乳胶，通常涂敷于醋酸纤维素酯片基的一面。本片的特点是银晶体直径为1μm，乳胶层厚度为5—10μm，对^{3}H的射线较敏感，对安全光有一定的耐受性。多用于宏观自显影。

X线片 一般的医用X线片，乳胶内银粒粗大，直径为2.5μm，对核射线敏感，对弱红光有一定耐受性，乳胶涂在醋酸纤维素酯片基的两面，并在乳胶层外又

涂有一层明胶保护层，其厚度因各家生产而有所不同。X线片适用于氚片以外的核射线的宏观自显影。

潜影形成与消退

潜影形成 乳胶感光原理的说法不一，一般认为，每颗溴化银是由 Ag^+ 与 Br^- 点阵组成排列规则的晶体，对光线不敏感，因此在核乳胶制作过程中人工造成晶体的表面发生点阵缺陷，后者成为形成潜影过程中的敏化中心，当射线、光线、热、压力、张力等作用于溴化银晶体时，离子中的电子向敏化中心移动，形成带阴电荷的静电层，然后阳电荷的离子向它聚集而变成银原子，聚集的银原子的数量虽然很小，然而在显影过程中却起着重要的催化作用，促使溴化银晶体还原成金属银颗粒，因此称为显影中心。溴化银在感光后发生的这些变化称为潜影形式。潜影的形成与放射源的比活度、曝光时间及核乳胶的敏感度都有关。放射源比活度大，曝光时间长，卤化银晶体上缺陷多等，都有利于潜影的形成。

潜影消退 建立的潜影可因某些原因的作用发生消退，如水、氧等影响，因此在自显影过程中，曝光时应保持干燥和低温等条件。

影象的处理 需经显影、定影处理。核乳胶在核素射线的作用下，卤化银晶体形成肉眼不可见的潜影，后者在显影过程中还原成金属银颗粒，未被射线作用的晶体无潜影形成则在定影过程中被溶去。显、定影后需用水充分冲洗，以洗去残留的各种化学物质，使显影得以长期保存。

自显影象的观察和分析 在观察阅读、分析各类自显影时，首先要分辨是否因实验设计或操作上不当而引起的假象。如甲醛固定后水洗时间不够，可引起乳胶的化学显影以及失去对核射线的感光作用。此外，应注意有无不正常的本底。若有张力显影出现在标本的周围和组织间隙，应加以排除。还要注意银颗粒或黑度分布的规律性，有助于去伪存真。

宏观自显影 黑度强的部分表示该部位放射性强，即示踪剂聚集较多；黑度弱的部位则结果相反。为了准确定位，必须将原标本和接触法所得影象对照观察或两者重合在一起观察，注意黑度分布与组织间的相互关系，以便得出正确的结论。

光镜自显影 光镜下单位面积上的放射性与其银颗粒数成正比。高倍镜下的银颗粒呈棕色点状，在暗视野下观察则呈亮点。

电镜自显影 分辨力要求极高，因此乳胶的银颗粒较细，并制成单层银粒的乳胶层，其中的溴化银晶体既不相互重叠，也不留有空隙，以减少影象的交叉和重叠。电镜自显影制备方法有很多种，目前多采用金属环法，国内采用的有 HW-3、HW-4 核乳胶。对其自显影结果的分析通常在很多电镜自显影的照片上进行，切忌主观地挑选视野。以观察质量较好的标本为标准，得到银粒分布的印象，从而建立初步假设，然后应用更多的资料精确地检验假设是否正确。

病原生物培养法

病原生物培养法（culture of pathogenic organism）是指采用人工培养与活体或细胞培养法，以达到繁殖、鉴定病原体等为目的之方法。

细菌人工培养法 一般细菌都可用人工方法进行培养，使其生长繁殖。人工培养细菌主要用于：①细菌所致疾病的病原学诊断和流行病学调查。②药物敏感试验，为临床选择有效的抗菌药物提供参考依据，也可用于筛选、发现新的抗菌药物。③制造菌苗、类毒素及诊断菌液等，用于传染病的预防和诊断。常用的培养方法如下：

分离培养法 临床标本如痰、脓液等常有多种细菌存在，若研究或证明某材料中的一种细菌则需先将标本中各种细菌分离后获得纯种再行鉴定。若在实验室内保存的菌种，因不慎而污染杂菌，也应设法予以重新分离、纯化。

（1）平板划线法：主要通过划线在琼脂平板上分离出单个细菌菌落，可以达到分离纯种的目的。

（2）倾注平板法：供熔化的琼脂将标本材料中的菌群冲散，待琼脂冷凝后，分散的细菌被固定在原位形成菌落。本法尚可用于测定水或牛乳中的活菌数。

此外，尚有动物按种分离法等。

纯种细菌接种法 当细菌分离成纯种后，常需接种至各种有关的培养基内，以便进一步测试其生化反应等生物学特性。按培养基的物理性状不同，有固体斜面培养基接种法（作为繁殖细菌或观察其生化特性）；液体培养基接种法（大多作为测定细菌生化特性）及半固体穿刺接种法（可作为观察细菌动力及测定细菌的生化反应）。

此外，为了大量繁殖细菌，如制备疫苗等，可采用连续培养，以维持细菌繁殖经常处于对数生长期，从而获得大量细菌。

厌氧培养法 厌氧菌不能在有氧情况下生长，必须除去培养基中或培养环境中的氧气，并使培养基与环境中的空气隔绝，厌氧菌才能生长。厌氧培养法主要有：①生物学培养法，即在培养基或其环境中放入动物或植物组织，利用其呼吸作用或氧化作用消耗培养基中的氧气，有利于厌氧菌的生长，如庖肉培养基。此外，厌氧菌与需氧菌的共同培养，环境中的氧被需氧菌消耗，造成缺氧，从而利于厌氧菌的生长。②化学方法，是利用还原作用强的化学物质将环境中或培养基内的氧吸收或还原氧化型物质，将氧化还原电势降低，以造成缺氧状态，利于厌氧菌生长。③物理方法，用加热、抽气和密封等物理方法，驱除环境或培养基中的氧

化，并与外界隔绝，造成无氧环境，利于厌氧菌生长。

二氧化碳培养法 有些细菌在初次分离培养时需补充5%—10%的CO_2，如脑膜炎球菌等。最简单的CO_2培养法是烛缸法。目前已有专门的CO_2孵育箱，使用更为方便。

病毒培养分离法 由于病毒具有严格的活细胞内寄生性，所以要采用活组织细胞系统进行培养与分离。病毒培养分离法有三种：

动物培养法 动物培养所选用的应是对病毒易感的动物，其种类和接种途径取决于病毒所致疾病的主要病变部位以及动物实验的目的和要求。接种24h后观察是否有病毒抗原。取病变组织传代，进行病毒鉴定。接种动物分离病毒时必须排除动物本身存在的病毒。

鸡胚胎培养法 应用鸡胚胎的绒毛膜囊或囊腔（羊膜腔、尿囊腔及卵黄囊）以及其组织或器官来培养不同的动物病毒和人类病毒。将病毒接种鸡胚培养后，可用直接法与间接法检查病毒的增殖情况。直接法是观察绒毛尿囊膜上形成的痘疱、鸡胚的特殊损害、生长迟缓和死亡等现象；间接法是用红细胞凝集试验或补体结合试验等第二指示系统检测培养结果。

组织培养法 组织培养的主要要求是该组织对病毒易感和来源较易。组织培养的主要类型有原代细胞培养、传代细胞培养、二倍体细胞培养、器官培养、悬浮培养、克隆（纯系）细胞培养、混合细胞培养和融合细胞培养。常用的病毒增殖指标是观察细胞病变的方法。有的病毒在细胞内可以增殖，但不产生病变，可用血细胞吸附法、干扰法、免疫荧光法、免疫酶法、放射免疫法、生化法等检测病毒的增殖。很多病毒接种到细胞培养后可以形成蚀斑，可以用蚀斑作为感染的指标。在无生物学指标的情况下，应用电子显微镜法有时可查见病毒颗粒，甚至缺损病毒的核衣壳。

病毒分离后必须进行病毒鉴定。初步鉴定可据病人的临床表现、流行病学特点、病毒的动物感染范围和潜伏期、组织培养的条件、细胞病变或蚀斑、病毒包涵体、电子显微镜或免疫电镜观察、病毒的核酸类型、对于乙醚的易感性、吸附红细胞的功能、凝集红细胞现象以及干扰现象等作出判断。然后再将分离到的病毒株同病人的急性期和恢复期血清进行补体结合试验或血凝抑制试验测定抗体，并同已知的标准抗血清作中和试验等进行鉴定；或用已分离的病毒株和已知病毒株分别免疫动物，经一段时间后，用已知病毒株攻击，观察其保护效果，这样可以确定分离的病毒株的种型及其病原学的关系。

如从持续性感染的材料中分离病毒，特别是在潜伏状态的病毒，其方法是取病变组织做体外细胞培养。可以采用培养法和共同培养法。前者是用胰蛋白酶分散新鲜组织，并使之长成单层细胞，长期培养，观察病毒引起的细胞病变；后者则是将胰酶分散的细胞同对病毒易感的单层培养细胞共同培养，观察病毒的致细胞病变作用。

真菌培养法 浅部真菌感染标本，如皮屑、毛发、指（趾）甲屑等，可将被检材料先用70%乙醇或2%石炭酸浸泡2—3min以杀死杂菌。经无菌盐水洗涤后，接种于沙氏（Sabouraud）培养基上，2—3周后检查菌落形态和颜色。若要查菌丝与孢子，可取小块菌落置玻片上，加一滴盐水，用针尖将菌块撕散，镜检或加做玻片培养直接镜检。

对于深部感染真菌，除沙氏培养基外，可加用血琼脂或心脑浸液葡萄糖琼脂进行分离培养。数日至2周后按菌落特征进行鉴定。

原虫体外培养法 由于原虫是单细胞动物，能在宿主体内分裂增殖，故在模拟宿主的体外培养条件下，也能大量增殖，用于病原学诊断、实验研究、药物筛选、制备虫菌等，具有重要的实用意义。体外培养原虫的基本步骤：①制备培养基与建立培养条件：根据各种原虫的生理生化特点与物理学条件选取所用培养基，定量称取各种试剂，要求在化学纯以上，小牛血清较常用，宜灭活灭菌。基本设备如试管、滴管、吸管、离心机、恒温箱、超净工作台应具备。②取材接种：常以宿主的粪便、血液、骨髓液或脓液为样品，要求新鲜，随取即接种入培养基内，并置于特定温度下培养。③转种与传代：经首次接种培养后可能只有少量虫体细胞增殖，因此需作转种，扩增虫量，并使其保持传代下去，如果首次培养未见虫体，也可再作1—2次盲目传代转种，以便判断培养结果。④低温保存：为了避免连续转种所耗物力，但又需保留虫种，可用低温保存，常用的保护剂是甘油、二甲基亚砜（DMSO），将虫体细胞悬液加保护剂后放入安瓿，逐步降温，直至放入液氮罐内（-196℃），待需用时取出，迅速冻溶，使其复苏。该法可保存数月之久。

根据不同的原虫种类，选用相应的培养法，列举如下：

阿米巴培养 从伴有多种生物并存培养至纯培养，克隆培养，经过了许多改进与发展。不过目前仍以较简单的双相培养基（由洛氏液、琼脂、小牛血清、牛肉浸膏和米粉组成）及单相液体培养基（由洛氏液加多种营养成分和血清组成）伴有细菌培养为主，适当加抗生素以防止细菌过度增殖，可作为分离培养与建种。纯培养的要求高，往往需经单种原虫或细菌并存培养的过度适应，可作为实验研究的良好虫源。取材可从粪样，培养温度以35±1℃为宜。每周转种2次，可连续传代。

阴道毛滴虫培养 常用肝浸汤培养基（由牛肝制成肝浸汤，再加蛋白胨、麦芽糖、盐酸半胱氨酸、琼脂、血清），取阴道分泌物样品，接种时需加抗生素，转种时

仍需加抗生素，通过几次转种培养，可获无菌纯培养。

杜氏利什曼原虫培养 几十年来一直沿用三N培养基(Novy MacNeal Nicolle medium)，内含琼脂、氯化钠、蒸馏水、去纤维蛋白兔血，其主要特点是以骨髓或组织液为材料(内可能含无鞭毛体)，培养温度20—25℃，培养时间一般需7—10d，培养后无鞭毛体转变为前鞭毛体。

弓形虫培养 本虫寄生于细胞内，故需用活细胞培养，中国报道用HeLa细胞、猴肾或猪肾细胞培养获得成功。培养液可用199、Hank液、小牛血清、Eagle-MEM营养液，先使细胞单层贴壁生长，后接种虫体，置37℃下培养。

疟原虫培养 可分为：①蚊期疟原虫培养，人工培养约氏疟原虫，在199、Eagle-MEM培养基中，从雌雄配子体发育至合子、动合子。但从动合子至卵囊阶段未能成功。而鸡疟原虫和约氏疟原虫在蚊胃上卵囊，取下培养7—10d可发育增殖出子孢子。②红细胞内期疟原虫培养，在食蟹猴疟原虫、诺氏疟原虫与恶性疟原虫中均能成功。培养基含主要氨基酸、嘌呤、嘧啶、维生素等。近来多用RPMI1640培养液或199营养液，Trager(1976)创用烛缸法可作为大量培养，每天须换培养液1次，2—3d更换新鲜血液，可连续培养数百天。③肝内裂殖体培养，以鸡胚肝、肾等细胞培养的方法仍在研究中。

蠕虫培养法 由于蠕虫是多细胞动物，在体外培养中只能保存或发育至某一阶段，而不能增殖，此与原虫不同。主要虫种的培养法简述如下。

钩虫培养 常用炭末培养法培养幼虫，取粪便混入炭末置滤纸上，加冷开水，28—30℃温度下经5—6d，先孵出幼虫，后发育至丝状蚴期。钩虫成虫可用血清加胎盘浸液培养(35℃)，可保持存活200d。

血吸虫培养 可用牛血清加台氏液(含氯化钠、氯化钾、碳酸钠和蒸馏水)和小鼠红细胞悬液培养成虫，经常更换培养液，成虫能活2—3月。通过培养，能使大量尾蚴转变为童虫，培养基由人血清加199培养液组成，后加人红细胞，在37℃下至第7d可转化为童虫。此童虫在人血清与NCTC109培养液中置37℃ 5% CO_2中培养，宜加青、链霉素制菌，30d后雄虫睾丸出现精虫，并与雌虫合抱，但未见雌虫产卵。

丝虫培养 用RPMI1640营养液培养成虫，能维持存活45d以上。在含胎牛血清和RPMI1640及抗生素中能使微丝蚴存活半个多月。对Ⅲ期幼虫(丝虫蚴)用改良RPMI1640培养基(内含小牛血清、人胚肾细胞)，班氏丝虫可存活54d，马来丝虫略短些。

肝吸虫培养 用199营养液加兔血清，每周更换1次，在35℃培养，可存活6—8个月。

猪囊尾蚴培养 取新鲜的猪、牛胆汁，按40%比例与无菌生理盐水混合，从猪肉中摘下的囊尾蚴，剥去外包膜，放入上述胆汁液内，在42℃下培养，头节很快伸出，置于生理盐水中2—4h，移入台氏液中，可存活较长时间。

棘球蚴生发细胞培养 冯建军等(1992)报道，用20%小牛血清的RPMI1640可培养分离生发细胞，并获得了增殖株。

人类疾病动物模型复制

人类疾病动物模型复制(induction of animal model of human disease)是指在动物身上复制类似人类疾病的模型，从而研究疾病的病因、发病机制、病理改变、发展或演变规律，甚至观察某些药物的治疗效果等，从而为人类疾病的防治提供科学的理论基础。在对动物模型的研究中，可根据需要控制和改变疾病发生的条件，研究各种变化的相互关系，也可以使研究过程简化或强化，尤其可试用某些新药，以观察其疗效或毒性作用等，这些都是在临床病人身上难以做到的。然而也应指出，人类的高级神经活动和思维能力，以及复杂的社会生活，是与动物有很大差别的。因此，从动物模型获得的实验资料，不能机械地照搬于人类，还必须经过临床实践的检验，才能确定这些资料在多大程度上适用于人类。只有将临床研究与动物实验的结果结合起来，进行综合分析，才能更好地揭示人类疾病的本质。

分类 复制人类疾病的动物模型可分为急性和慢性两大类。急性动物模型复制是指在动物麻醉或不麻醉状态下，于短时间内或即刻在动物身上复制某种疾病或病理过程(如休克、发热、炎症和弥散性血管内凝血等)。慢性动物模型复制是指对动物进行短期或较长期的损害，以致制成某种疾病模型，如喂饲高脂、高胆固醇食物造成动脉粥样硬化、化学性物质长期涂擦皮肤复制皮肤恶性肿瘤、注射病毒诱发白血病等。慢性动物模型的复制远较急性动物模型更为常见，也较接近人类自然生活条件下患病的过程，尤其是那些构成对人类致死性疾病，如肿瘤、心血管疾病等，然而这类模型的建立需要一定的实验条件(如动物房、管理设施等)，而且耗时和投入经费较大。

方法 人类疾病动物模型的复制常采用人工的方法。动物在一定的致病因素(机械、物理、化学和生物的)作用下，使动物的组织、器官或全身发生病变或缺损，出现某些类似人类疾病的功能、代谢或形态结构等方面的变化。近年来，随着科学技术的发展，可应用分子生物学方法，将外源性基因(通常是重组基因，又称转基因)导入动物的受精卵或不同发育阶段的胚胎，对该动物基因组进行人为改造，从而得到人们期望的、为研究某种疾病为目的的动物模型(又称转基因动物)，从而为治疗遗传病、肿瘤等提供了良好的动物模型。通过上述方法建立不同类型的动物模型，开展对各种

疾病发生发展规律的研究,将大大有助于对人类疾病的预防和治疗。

动物的选择和应用 在人类疾病动物模型的复制中,选择何种动物是一个重要环节。实验动物的选择首先要考虑实验的目的和要求,其次还考虑到是否容易得到和经费的开支,以及是否容易饲养和管理等。在具体选择时要注意以下几方面问题:

(1)应选用与人类的功能、代谢和结构,以及疾病特点相似的动物:从进化论观点出发,灵长类中的猴、狒狒和长臂猿等是最近似于人类的,所以是人类疾病复制的理想动物,如猕猴、红面猴和熊猴常被用于研究脊髓灰白质炎、脑炎、肝炎、麻疹等疾病。此外,猕猴对人的痢疾杆菌和结核杆菌最为敏感,它又是用于制备脊髓灰白质炎病毒疫苗的唯一动物。但是由于灵长类动物稀少,价格昂贵,又需要特殊的动物房和饲养条件,故在选用时还得慎重考虑。近年来,在中国云南省发现一种原猴类动物树鼩,又名树鼷鼠或树仙,体重仅120—250g,每隔45d左右可繁殖一代,又可大量繁殖饲养,价格低廉。树鼩的大体解剖和生理功能与其他灵长类相似,而且其新陈代谢过程较狗、鼠类动物与人更相似。这种动物能在自然界或实验条件下感染单纯疱疹病毒,对乙型肝炎病毒敏感,中国已应用于对乙型肝炎和肝癌的研究。此外,在灵长类动物难以获得时,狗常被用作替代动物,因为狗具有发达的神经系统和心血管系统,以及与人类基本相似的血液系统和消化过程,对毒物反应方面也与人类较接近,适宜于进行条件反射以及高血压、放射病和胃、肠瘘等慢性疾病的有关药理学、毒理学、营养学和生理学等方面的研究。大鼠和小鼠的血液系统生理特点和恶性肿瘤类型与人类的甚为相似,常用来复制人类的各种白血病和淋巴瘤模型。

(2)选用遗传背景明确的实验动物:要获得医学研究结果的规律性,不能采用一般杂交动物或普通动物,而应根据研究的目的和要求,采用遗传均质性好、个体差异少、反应一致的纯系或近交系动物。有时根据研究的需要还选用突变系动物、封闭群动物或系统杂交动物,即 F_1 动物,或采用微生物学控制方法而培育的无菌动物,以及已知菌动物或悉生动物、无特定病原体动物等作为疾病复制模型来进行研究。目前已建成了不同动物(小鼠、大鼠、狗、马等)的近交系,但在一般实验研究中,以小鼠应用最为广泛。目前世界上近交系小鼠达500种以上,而不同的近交系小鼠可用于不同目的的研究课题,如A系(肺癌)、C_3H系(肝癌)、AKR系(白血病)、$C_{57}BL/C$系(胃癌)、DBA系(心血管疾病)和NZB/W系(自身免疫性疾病)等。中国建立的TA-1、TA-2、615和T_{739}等小鼠近交系,常用于白血病、乳癌、肝癌和肺癌等方面的研究。1966年发现了裸小鼠,其生物学特点是先天性胸腺缺陷、T淋巴细胞缺损,缺乏免疫应答性,可不发生免疫排斥反应。这种动物是研究人类肿瘤的异种移植、免疫病理学、病毒和细胞免疫等的重要实验动物,也是研究胸腺功能最适宜的天然动物模型。

(3)选用解剖、生理特点符合研究目的要求的动物:不同的动物具有某些不同的生理和解剖特点,如能选用恰当,是保证疾病模型复制成功的关键之一。例如狗的甲状旁腺位于甲状腺的包膜外,位置也常在下极处,而家兔的甲状旁腺分布却比较分散,位置也不固定,有的甚至可分布至主动脉附近。因此甲状旁腺摘除研究模型,应选用狗为宜。反之,在进行甲状腺摘除研究时,为了使摘除甲状腺后仍能保留甲状旁腺的功能,则应选用家兔而不选用狗。仓鼠颈部的颊囊是缺乏组织相容性抗原免疫反应的特殊区域,因此也是人类肿瘤组织、异种移植或观察微循环变化的良好部位。家兔胸腔的解剖结构比较特殊,其胸腺中央有一层很薄的纵隔膜将胸腔分为左右两部分,互不相通;两肺被肋胸膜和肺胸膜隔开,而心腔又有心包膜隔开。手术时只要不弄破纵隔膜,家兔就不需人工呼吸,适合于进行开胸和心脏的急性实验研究。大鼠无胆囊,适于做胆道插管收集胆汁进行消化功能的研究,而不能做胆囊功能实验。AKR或C_{58}以及中国国内的615近交系小鼠的自发性白血病发生率高,且与致瘤性病毒有关,是研究白血病和病毒病因的良好动物模型。

(4)选用具有某些特殊反应的动物:不同的动物存在着不同的特殊反应性,因此在医学实验研究中要选用那些对实验因素最为敏感的动物作为研究对象,这对疾病模型复制的成功是十分重要的。如家兔对体温变化十分敏感,适用于发热、解热和检查致热源等实验研究的模型,而小鼠和大鼠的体温调节不稳定,就不宜选用;豚鼠对抗原性物质易于被致敏,适宜于研究速发型过敏反应,且豚鼠对维生素C缺乏敏感,易致坏血病,因此也适用于维生素C功能的研究;家兔对放射线十分敏感,经照射常可发生休克或死亡。此外,鸽、鸡、家兔和猴等食用高胆固醇、高脂肪饲料后,易复制成动脉粥样硬化,而不能在小鼠、大鼠和狗身上形成;苯可引起家兔白细胞减少和造血组织功能障碍,而苯对狗却可诱发白细胞增多和脾、淋巴结的增生。

除了上述各点的特殊要求外,为使人类疾病模型复制获得成功,以达到研究的目的,还应注意到实验动物的一般要求:①动物的年龄:一般说来,幼年动物对实验因素的敏感性较成年的为高,因此常选用成年动物进行研究,但在某些特殊情况下,如病毒诱发的白血病动物模型,常采用新生少于24h的乳鼠为宜。②选用健康状态良好的动物进行实验。③季节和昼夜的变化:不同季节和昼夜的时间差异,动物机体的反应性也有一定的改变,可影响动物模型的复制成功。如狗在春、夏两季经放射线照射后的死亡率较秋、冬季为高,

但小鼠对放射敏感性在冬季和初夏期明显升高。大鼠的放射敏感性没有明显的季节性改变，昼夜之间却有变化，一般白天放射敏感性降低，夜间则增高。此外，动物的体温、血糖、基础代谢率和内分泌激素水平等也均可发生昼夜性变化，在动物选择和实验设计时应予以注意。④实验的重复和实验结果的肯定：由于不同种系动物有其不同的功能和代谢特点，所以要肯定一个实验结果，并推论到人类疾病，除了要重复实验外，最好采用两种以上的动物进行重复实验和比较观察，其中一种应是非啮齿类动物。医学研究中常用的生物序列是小鼠—大鼠—狗（或猴）。

此外，有时根据需要可选用动物的突变品系来进行研究，这类动物具有类似人类疾病或器官缺损，如糖尿病肥胖症小鼠、自身免疫病性小鼠、侏儒性小鼠、高血压大鼠和青光眼兔等，均具有显著和稳定的病理特点，是研究人类这些疾病的重要动物模型。目前已培育出无T细胞、无B细胞、无K细胞、无T和B细胞、无巨噬细胞等相应的小鼠，是供肿瘤学和免疫学研究良好的突变品系小鼠模型。近年经过选育后获得一种美洲小型猪，其中有一品系约80%动物可自发地产生黑色素瘤，与人类的病变完全一致。由于猪没有母体抗体（不能通过胎盘屏障），故病毒学研究多用猪作为实验动物。此外，猪还常用于心血管和胃肠病、糖尿病、代谢病、烧伤、癌症、肾功能和放射生物学等方面研究。

人体的发生与发育

人体的发生与发育

人体的发生与发育开始于卵子与精子结合而成的合子(受精卵),终止于个体死亡,是一个连续不断的演变过程。人体发育过程分出生前和出生后两大时期。

出生前期 从受精开始至胎儿娩出约经38周,包括胚期与胎期。

胚(embryo)期 指受精后至第8周末的人胚早期发育,包括生殖细胞、受精、卵裂、胚泡与植入、胚层形成与分化、胚盘形成、胎膜形成、胎盘形成、胚体外形建立与各器官系统发育初具雏形。是人胚发生的重要阶段,也有人将受精到第二周末称为胚前期。

胎(fetus)期 是第9周开始一直至分娩的过程。在这时期内各器官系统进一步发育、生长和成熟。胎儿躯体生长速度以第3—4个月最为显著,最后几个月以体重增加较为明显。

围生期 是指第28周胎龄至出生后4周的一段时期。围生医学是近20余年发展起来的一门新兴学科,从广义来说它应包括从妊娠开始,一直到新生儿出生4周之间,所有与母婴有关的基础理论和临床实践的知识。此期应包括孕妇的一般病史和健康情况,胚胎的发育直至分娩结束以及新生儿的生长发育,有系统地从解剖、生理、病理、生化等各方面去分析病因,进行诊断、预防及治疗,尤其对高危妊娠和各时期的重点监护加以研究的一门学科。重视围生期的保健能降低母婴的死亡率,提高健康新生儿的存活率有重要的意义。

出生后期 人体发育并非终止于出生,出生后除继续生长发育外,还有许多重要变化,例如牙的发生、生殖器官的发育与成熟。从出生到衰老是一个渐进的过程,一般可分九期,包括婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期、青春期、青年期、成年期、更年期与老年期。各阶段的年龄可因遗传、发育状况、环境、气候、营养等条件的影响而略有差异。

婴儿期 胎儿出生至一年的时期。在此阶段身体的生长甚为迅速,身长与出生时相比可增加50%,体重则增加3倍。体内各器官组织继续发育分化,功能不断完善。此时需要摄入较高能量的营养物质,尤其是蛋白质以适应生长发育的需要。

幼儿期 满1周岁至3周岁之前的时期。在此阶段生长发育较缓慢,但已能独立行走,活动范围渐广,接触周围环境与事物较多,因此行动、语言、思维能力迅速发展。但此时自我保护能力较差,易发生意外事故。社会交往增多,易得各种传染病。注意饮食搭配,防止营养不良。

学龄前期 3周岁到入小学前(6—7岁)的阶段。此期体格生长稳步增长,速度较前减慢,但智能发育迅速,知识面扩大,会自理生活。防病和自卫能力有所加强,但仍应注意给予保护。

学龄期 从6—7岁到12—13岁之间的时期。此阶段体格生长稳步增长,到此期末各器官(除生殖器官外)均已与成人接近。由于小儿进入正式学校学习,智力发育更为成熟。此期一般发病率低,但要注意预防近视与龋齿。

青春期 此期躯体的生长发育较为明显,身高与体重骤然增加,生殖系统发育渐趋成熟,第二性征开始出现。女孩从11—12岁开始到17—18岁,男孩从13—14岁开始到18—20岁。青春期有个体差异,可相差2—4年。由于神经内分泌的调节变化,常出现精神、心理、行为等方面的不稳定现象,必须加强教育。

青年期 青春期后3—5年(18—25岁)的阶段。此期生殖系统发育成熟,功能均趋旺盛,同时智力与情绪趋于成熟,能参与复杂的社会活动,是最富有朝气阶段。身体生长的速度减慢,但女性乳房的生长却明显增快。

成年期 青年期后历时20余年。在成年期的初期,骨化与身体的生长基本上已完成,以后发育极为缓慢。

更年期 指从生育旺盛和性功能正常时期逐渐进入衰退的过渡阶段。一般女性约在40—45岁以后,男性在50岁以后,历时10余年。女性40余岁以后,由于下丘脑、垂体、卵巢的结构和功能改变,月经渐停止,部分妇女出现一系列的症状,如月经紊乱、潮热、出汗、疲劳、烦躁、神经过敏、外阴干燥、头痛等,被称为妇女更年期综合征。男性50岁以后,生殖系统也出现衰退的变化,此时也出现一系列症状,如性功能减退、疲劳、体力下降、前列腺肥大等,被称男性更年期综合征。

老年期 为年满60岁及60岁以上的阶段。此期细胞、间质与器官趋向老化,生理功能趋向衰退,最后导致机体的死亡。死亡原因中,主要为循环系统疾病(占28.4%)、呼吸系统疾病(占25.4%)及恶性肿瘤(占21.2%)。

配子

配子(gamete)即生殖细胞,雄性(男性)为精子,雌性(女性)为卵子。配子为单倍体细胞,人的配子有23条染色体,其中22条是常染色体,一条是性染色体。精子发生于睾丸,卵子发生于卵巢。人的生殖细胞来源于卵黄囊后壁内胚层细胞分化而成的原始生殖细胞,它于第6周时沿胚胎背侧肠系膜,在1周内陆续迁入生殖腺嵴,以后随睾丸和卵巢的发生分别分化为精原细胞和卵原细胞。胚胎时期的卵原细胞分裂增生,于胎儿出生前分化为初级卵母细胞。初级卵母细胞与其周围的单层扁平的卵泡细胞共同形成原始卵泡。精

原细胞和初级卵母细胞在胚胎期及出生后一定时期内均停留于此阶段,直到青春期在性激素的作用下才进一步分裂分化为具有生殖能力的生殖细胞。

精子 精子(spermatozoon)是由睾丸生精小管内的生精细胞发育而成。人的精子形似蝌蚪,长约60μm,分头、尾两部分(图1)。精子半数含Y染色体(23,Y),半数含X染色体(23,X)。

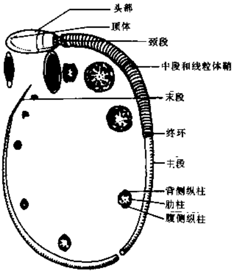


图1 人类精子超微结构模式图

精子头呈略扁的梨形,长4—5μm,宽2.5—3.5μm,厚约1μm。头部主要由细胞核和顶体构成,外周有薄层细胞质,表面为细胞膜。细胞核内充满浓密的染色质,外包核膜。顶体为一帽形扁囊,覆盖于核的前2/3,由高尔基复合体演变而来。顶体表面的单位膜,贴附在细胞核的一侧称顶体内膜,与胞膜相贴的一侧为顶体外膜,内、外膜之间的狭窄腔隙内含有多种水解酶,如透明质酸酶、酸性磷酸酶、唾液酸酶、β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、芳基硫酸酯酶和类胰蛋白酶等,总称顶体酶。精子排入女性生殖道经获能后才能与卵子结合而受精。受精时,精子发生顶体反应,顶体外膜与胞膜局部融合,形成许多小孔,顶体酶经小孔释出,精子即穿入卵内(见"受精"条)。顶体尾侧的细胞质局部浓缩,形成一环状的薄层致密带,紧贴于细胞膜的内面,称为顶体后环,在受精时,此处的细胞膜首先与卵子膜相融合。在顶体后环的尾缘,细胞膜与核膜紧密相贴,构成一环状粘合线,称核后环。细胞核后端有一浅窝,称植入窝,此处与尾部颈段的小头相嵌合。

精子的尾部又称鞭毛,长约55μm,外包细胞膜,中心为贯穿其全长的轴丝,它由周围9条双联微管和中央2条单链微管构成,这种9+2型式与纤毛结构基本一致。精子尾部分颈段、中段、主段和末段四部分。颈段为紧接头部的一段,又称连接段,其头端的致密小头嵌于植入窝。小头尾侧有一横列的近端中心粒,轴丝的中央微管由此发出。中央微管周围有9条长1—1.5μm纵行柱状的分节结构,称节柱。中段长5—7μm,轴丝周围有9条纵行的外致密纤维,头端与节柱相连,尾侧延伸至主段末端。外致密纤维外周有呈螺旋状排列的线粒体形成的线粒体鞘(图2)。轴丝与外致密纤维均为与精子运动有关的结构,线粒体鞘则为精子运动提供能源。线粒体鞘尾侧有一致密的环状结构,称终环,它与细胞膜牢固粘合,以防止线粒体鞘在精子运动过程中移位。主段长约45μm,轴丝周围依次为外致密纤维和纤维鞘。纤维鞘由背侧纵柱和腹侧纵柱以及连于两者之间的肋柱构成。背侧纵柱和腹侧纵柱分别有纵嵴与轴丝的第3对和第8对双微管连接,使主段在横切面上出现两个左右不对称的小室,此结构特点适应于精子尾部的左右摆动。末段长5—7μm,较细,轴丝外即为细胞膜。

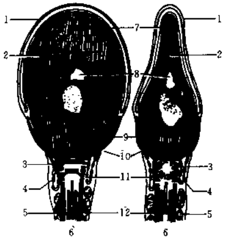


图2 人精子头部、尾部颈段及中段超微结构模式图

1. 细胞膜 2. 细胞核 3. 近端中心粒 4. 多余的核膜 5. 中段线粒体鞘 6. 轴丝 7. 顶体 8. 核泡 9. 顶体后环 10. 核后环 11. 颈段节柱 12. 外致密纤维

正常成年男子每次射精量为3—5ml,每毫升约7000万—1亿以上个精子。在精子生成过程中由于受某些因素的影响,可产生一些形态异常的畸形精子,如双头、双尾、大头、小头、无尾精子等。正常育龄男子的精液中,畸形精子数一般不超过精子总数的20%—25%。

从睾丸排出的精子,形态结构虽已完备,但还不具备与卵子结合能力,必须在附睾中进一步达到生理性成熟,并在女性生殖管道内获能后方具受精能力。

卵子 卵子(ovum)是在卵巢中生成并排出的。卵巢内的初级卵母细胞与卵泡细胞共同组成原始卵泡,它历经初级卵泡、次级卵泡,进而发育为成熟卵泡。成熟卵泡于排卵前,初级卵母细胞完成第一次成熟分裂,产生一个大的次级卵母细胞和一个小的第一极体。次级卵母细胞及包在其外周的透明带和放射冠从卵巢排

出后，初级卵母细胞进入第二次成熟分裂，但停止于分裂中期。当卵子受精后，次级卵母细胞才完成第二次成熟分裂，形成一个大而成熟的卵细胞(单倍体，23，X)和一个小的第二极体。第一和第二极体不久退化消失。

成熟的卵子直径135—200μm，外包透明带和放射冠，卵子与透明带之间的狭窄间隙称卵周间隙。卵子表面的微绒毛和构成放射冠的卵泡细胞的突起均伸入透明带内，有利于两者之间进行物质交换。人卵子胞质内含极少量卵黄物质，早期集中于胞核周围，成熟期则均匀分布于胞质中。卵子的核又称生发泡，核膜较厚，核仁大而明显，染色深。

新生儿两侧卵巢共有70万—200万个原始卵泡，以后大部陆续退化，至青春期开始时仅剩3万—4万个。妇女一生排卵400—500个，育龄妇女通常每月均有一定数量的原始卵泡生长发育，但一般仅有一个卵泡达到成熟并排卵，其余卵泡也在发育过程中闭锁退化。

受精

受精是指成熟的精子与卵子结合为受精卵(又称合子)的过程，受精卵是新个体发生的起点。卵子与精子的结合使单倍体的配子(人类为23条染色体)结合为双倍体细胞(人类为46条染色体)，遗传物质同时进行新的组合，构成亲代和子代性状传递及变异的物质基础，并决定个体的性别。受精卵的细胞核是启动个体发育与遗传的起点，低等动物的卵子用人工刺激法也可引起单性发育，如用玻璃针刺入被血细胞包被的两栖类卵子，血细胞进入后也可使其发育为成体，故受精时精子具有刺激卵子发育的作用。但单性生殖发育的胚胎大多中途夭折，只有少数胚胎在发育过程中调整为二倍体时方能存活，故二倍体是胚胎正常发育的必要条件。又如将两栖类或鱼类早期胚胎的体细胞(二倍体细胞)的细胞核移植到剔去细胞核的成熟卵子中，后者也可发育为成体，个体存活的比例较好。哺乳类动物和人类是体内受精，精液的质量、精子与卵子在女性生殖道中的运行及精子获能等的因素都会影响受精的进行。

卵母细胞成熟的意义及卵的运行 卵母细胞的成熟具有以下特征：①核的成熟：主要表现为成熟分裂恢复，第一次成熟分裂完成，第一极体出现于卵周隙。②胞质的成熟：胞质内可见皮质颗粒形成并沿卵膜分布，颗粒有膜包被，内含多种酶，第一极体也含有皮质颗粒。此外，卵成熟时胞质中产生一种雄原核生长因子(male pronucleus growth factor)，它是受精卵能否发育的重要因素。1974年Thibault证实兔成熟卵母细胞中存在这种胞质因子，它与受精卵中雄原核的形成有关，若缺乏这种因子，精子的核仍停留在原有状态，不能发育为雄原核，因而卵细胞虽然也能被精子激活，甚至出现第一次卵裂，但是胚胎发育受阻。Soupar(1975)证实成熟的人卵母细胞也有此物质。雄原核生长因子的产生与甾体激素的控制有关，雌、孕激素持续作用可以诱导卵母细胞成熟。

人类精子与卵子一般是在输卵管上1/3的壶腹部相遇而受精，卵子从卵巢排出后约25min即进入输卵管壶腹部，并在壶腹－峡部的交接处滞留约2—2.5d，卵在此与精子相遇受精，随后在输卵管肌肉的收缩及纤毛摆动下使卵运行至子宫腔，总运行时间约3—4d。卵具有受精能力的时间很短，人卵约在排卵后12h以内有受精能力，随后逐渐退变。

精子的运行和获能 排卵前由于雌激素的作用，子宫颈粘液稀薄、量多，便于精子通过；排卵后，孕激素分泌增加，使子宫颈粘液分泌活动下降，粘蛋白间水分减少，精子难以通过。每次射精时有几亿精子进入阴道，但能到达输卵管壶腹的精子一般约200—300个。人精子从阴道至输卵管壶腹的时间尚无定论，最快为5min，一般约45min。精子的运行主要依赖于雌性生殖道的肌肉收缩活动及其鞭毛运动。精液中的前列腺素可促使子宫肌收缩。精子在女性生殖道中具有生育能力的时间约48h。若将精液置于－96℃低温条件下，则可保存10年以上，供体外受精培育试管婴儿使用。近30多年在受精问题的研究中，证实许多哺乳动物的精子，无论是取自附睾或精液，都必须在雌性生殖道内停留一段时间，才能使卵子受精。兔精子要在子宫及输卵管中停留4—6h，大鼠则停留2h方能获得穿过卵子周围的放射冠和透明带的能力，这是受精前的准备阶段，称为精子的获能，即获得受精的能力。各种动物获能的时间不相同，人类需要5—6h。精子在通过雌性生殖道时，附睾和精浆内有一种抗受精物质，称为脱能因子(decapacitation factor)，附于精子的表面，可阻断精子的特异受体、离子转运和顶体酶的释放。这种脱能因子是一种糖蛋白和酶抑制物，可以抑制顶体的酶活性。关于精子获能的机制较复杂，一般认为精子通过雌性生殖道时其表层的精浆物质，尤其是某些蛋白酶的抑制物和脱能因子，在雌性生殖道中可消除其抑制作用，使精子获得了受精能力。去除这些物质后，精子的细胞膜蛋白发生变化，并产生顶体反应，使精子具备穿入卵丘细胞层及透明带的能力并与卵结合。兔精子获能是可逆的，已获能的精子与精浆一起孵育，就会失去使卵子受精的能力，这个过程称为脱能。脱能作用是可逆的，脱能并不损及细胞，可使精子膜结构发生改变而起封闭作用。获能始于子宫，但主要部位是在输卵管。人和哺乳类动物子宫、阴道、输卵管和卵泡液均可分离出促使精子获能的粘蛋白类物质。

受精过程 包括：

顶体反应　精子获能后即开始顶体反应，此时已有大量 Ca^{2+} 涌入细胞中，覆盖在顶体表面的细胞膜与顶体的外膜在 Ca^{2+} 的影响下形成间断性融合，产生许多小孔，原来封存在顶体中的透明质酸酶、放射冠穿透酶即从小孔逸出。遇到卵子时，卵丘细胞和放射冠细胞间基质中的透明质酸等物质即被酶溶解，使精子穿越放射冠并与透明带接触，此时精子头端质膜与顶体外层膜均已脱落，精子头部前端仅覆盖一层顶体内膜，膜上含顶体素（又称顶体酶），是一种类胰蛋白酶，当顶体内膜与透明带上的特异性受体结合时，顶体素将透明带分解形成一条通道，精子借尾部的鞭毛运动穿过透明带，到达透明带与卵膜间的卵周间隙。

配子的融合与卵母细胞的激活　精子进入卵周间隙，顶体后端部分的质膜与卵质膜相接触并融合，电镜观察报道两个配子膜融合而连续，胞质桥形成，精子内含成分包括尾部均进入卵细胞质。精子的质膜与卵质膜合并，合子质膜是一种嵌合膜。当精子与卵质膜接触开始融合时，卵子被激活，并产生两个有功能意义的反应：①首先立即诱发皮质反应、沿卵质膜排列的皮质颗粒物质排入卵周间隙产生透明带反应。皮质颗粒含有酶，其中一种胰蛋白样酶作用于透明带，使其改变性质，以防止顶体素对透明带的水解作用或抑制顶体素，防止多精子受精，有的精子在透明带反应时已穿入透明带，也被封固于中而停止活动。关于防止多精子受精作用，在海胆研究最为清楚，当精子顶体突与卵黄层的受体接触时立即产生膜电位改变，卵质膜内面的负电荷在几秒钟内转变为正电荷，使其早期阻止多精子进入卵内。与此同时海胆卵在精子接触处皮质颗粒最先释放，并从该处向四周扩散至整个卵皮质，这个过程约 60s。各种动物的透明带反应速度各不相同，人、狗、羊和金黄色田鼠反应较快。②精子接触卵质膜第二个作用是触发卵母细胞完成第二次成熟分裂及第二极体出现。

雌、雄原核的形成　卵子受精、第二次成熟分裂完成，留在卵内裸露的雌性单倍染色体（23 条）向细胞中央移动，核膜在胞质中逐渐形成，先形成许多小泡，随后连成完整的原核膜包在疏散的染色质外形成雌原核。卵母细胞中的雄原核生长因子是控制雄原核形成的因子。精子核进入卵后核膜在胞质中破裂，高致密度的染色质疏散，新形成的原核膜包在染色质外周，雄原核形成。在核膜形成区可见线粒体密集分布，表明膜形成时需要能量，而在典型核膜已形成的部位，线粒体即消失。雄原核体积可增长 500 倍，比雌原核大。原核形成时 DNA 已复制，两个原核移到卵细胞中央相遇，随即核膜消失，两原核染色体组互相混合，排列于赤道板，纺锤体出现，第一次卵裂进行，一个新的生命由此开始。

70 年代以来，人工受精、精子及胚胎的冷冻技术、胚胎的体外培养及移植技术有了很大的发展。Edwards 等用体外受精、宫内移植的第一例“试管婴儿”于 1978 年在英国诞生。1987 年 Laws-King 首次应用“精子微注射”法，将人精子注入人卵，待卵裂至 2—4 细胞时，将胚胎移植于母体，分娩的婴儿为第二代“试管婴儿”。这些技术目前已成为医学上解决不育和优生的新措施之一，并为受精的过程、人胚早期发育和致畸等研究开辟了新的途径。

性别决定

胚胎的性别决定于受精时与卵子结合的精子所带的性染色体基因型，即含有 Y 性染色体的精子与卵子受精，受精卵的核型为 46，XY，受精卵发育为男性胎儿；含有 X 性染色体的精子与卵子受精，受精卵的核型为 46，XX，受精卵发育为女性胎儿。胚胎发育中的性分化分为两个主要阶段：初级性分化和次级性分化。初级性分化指从未分化性腺发育成睾丸或卵巢的过程；次级性分化指由未分化的生殖管道和外生殖器分别发育形成男性或女性的生殖管道和外生殖器的过程。初级性分化决定次级性分化。

H－Y 抗原　H－Y 抗原（组织相容性 Y 抗原，histocompatibility－Y antigen）具有使未分化性腺向睾丸方向分化的作用，是睾丸发生的定向抗原，即睾丸的分化受 H－Y 抗原的诱导。H－Y 抗原为一种糖蛋白，分子量 43 000，存在于具有 Y 染色体的细胞膜上，即为雄性所特有。有关 H－Y 抗原表达的基因有三种：①结构基因：即 H－Y 基因（睾丸决定基因，testicular determinating gene，*TDG*），此基因的产物为 H－Y 抗原。在正常情况下，H－Y 基因位于 Y 染色体的短臂近着丝点部位。②调节（调控）基因：具有调节或调控 H－Y 抗原结构基因的功能，有激活或抑制作用。③受体基因：能产生 H－Y 抗原特异性受体，受体与 H－Y 抗原特异性结合后，使 H－Y 抗原产生作用。有关这些基因在染色体上的位置，至今尚无一致的看法。

未分化性腺的分化　未分化性腺的分化决定于 Y 染色体，胚胎的细胞有 Y 染色体，其性腺分化为睾丸；胚胎的细胞无 Y 染色体，其性腺分化为卵巢。人类胚胎有一个固有的朝向女性发育的自然趋势，只有当胚胎的细胞膜表面具有 H－Y 抗原时，未分化性腺才能向睾丸方向发育。这是由于在 XX 和 XY 胚胎的原始生殖细胞和生殖嵴细胞的胞膜上都有 H－Y 抗原受体，而在 XY 胚胎的生殖嵴细胞的胞膜上有 H－Y 抗原。当原始生殖细胞迁移到生殖嵴时，生殖嵴细胞膜上的 H－Y 抗原与原始生殖细胞膜上的 H－Y 抗原受体相结合，同时相邻生殖嵴细胞之间也通过 H－Y 抗原与其受体相结合，结果使未分化性腺分化为睾丸。相反，XX 胚胎的生殖嵴细胞的胞膜上由于不存在 H－

Y 抗原,不能与原始生殖细胞膜上的 H－Y 抗原受体结合,未分化性腺就分化为卵巢。

未分化的生殖管道和外生殖器的分化 胚胎发育中,生殖管道和外生殖器也有向女性发育的自然趋势。但如果性腺发育为睾丸,未分化的生殖管道和外生殖器就发育成男性的生殖管道和男性的外生殖器。睾丸有促使生殖管道和外生殖器向男性发育而抑制其自然向女性发育的作用。当睾丸形成后,间质细胞分泌雄激素——睾酮,与雄激素受体结合后,刺激中肾管发育为男性的生殖管道。支持细胞分泌抗中肾旁管激素,使能发育为女性生殖管道的中肾旁管退化消失。外生殖器的男性分化需要 5α 双氢睾酮的作用,睾丸分泌的雄激素——睾酮,在 5α 还原酶的作用下转变成 5α 双氢睾酮,后者与细胞内的受体结合后,使外生殖器分化为男性。

两性畸形 两性畸形(hermaphroditism)又称两性同体,由于性分化紊乱而使内、外生殖器官和第二性征在发生上所表现出不同程度的异常现象。两性畸形分为两类:①真两性畸形:极为罕见,患者体内同时有睾丸及卵巢,性染色体属嵌合型,即具有 46,XY 和 46,XX 两种染色体组型,第二性征可呈男性或女性,但外生殖器男女分辨不清。②假两性畸形:体内只有一种生殖腺,如具有睾丸而外阴呈女性者称为男性假两性畸形,其染色体组型为 46,XY,因雄激素不足所致;如具有卵巢而外阴呈男性者称为女性假两性畸形,其染色体组型为 46,XX,多因缺少羟化酶,在性激素合成中产生大量雄激素所致。常见为先天性男性化肾上腺增生症。

睾丸女性化综合征 睾丸女性化综合征(syndrome of testicular feminization)患者虽有睾丸,能产生雄激素,但始终处于青春期前的幼稚状态,由于 X 染色体的 Tfm 位点上合成雄激素受体的基因发生突变而使雄激素受体合成受阻,靶细胞缺乏雄激素受体而不能产生效应,中肾管与外生殖器向男性方向分化受阻。另一方面由于睾丸支持细胞产生的抗中肾旁管激素作用不受影响,中肾旁管消失,结果导致体内男女两套生殖管道均缺乏,外生殖器及第二性征也因雄激素失去对靶细胞的作用而依其自然趋势发育为女性。外生殖器完全女性化,阴道只有正常长度的 1/2—2/3,并且下端常为盲端。子宫与输卵管常缺如,或由一些纤维与肌性组织构成。

植入

胚泡运行至子宫逐渐埋入子宫内膜的过程称为植入(implantation)或着床(imbed)。植入始于受精后第 6—7d,至第 11—12d 完成。受精卵在输卵管转运期间,在透明带保护下分裂。它限制早期胚泡表面父系抗原对母体的刺激,又限制环境中存在的免疫活性成分对胚胎抗原的作用。受精后第 4—5d 胚泡进入了宫腔,游离于宫腔分泌液中继续发育。这时子宫内膜经黄体孕酮的作用已进入分泌期,基质细胞转化为前蜕膜细胞,子宫腺高度分泌。内膜极度水肿、螺旋动脉增生肥大,其分支伸达内膜功能层表面,毛细血管增生、扩大、蟠曲。受精后第 6—7d 胚泡的极端滋养层细胞触及 2 个腺体口之间的内膜,使该部位碳酸酐酶活性升高,发生碱性反应。因为胚泡外周透明带的糖蛋白变软、变粘,从而逐渐消失。随着透明带的局部消失,滋养层与子宫内膜上皮相互贴近。极端滋养层细胞上许多纤毛样突起与子宫内膜上皮细胞纤毛广泛交错相嵌,两种细胞的微绒毛相互交织附着。滋养层与子宫内膜上皮细胞逐渐有桥粒形成,使之紧密联系。随后内膜上皮细胞膜消失与滋养层细胞粘附融合。最后滋养层细胞侵入含有毛细血管与腺体的内膜基质中,引起毛细血管通透性增高,组织液渗出、水肿、充血,是为子宫基质反应,基质细胞增大呈圆形或多边形,胞质富含糖原和类脂质,称为蜕膜细胞,为胚胎早期发育提供营养。也有人发现,随植入开始蜕膜反应发生,内膜基质细胞呈上皮样紧密排列而构成无血管区,其作用为在植入初期,作为物理屏障,限制母体免疫活性成分对胚胎的作用。蜕膜反应逐渐扩及整个内膜,胚泡渐渐地深埋于内膜中。受精后的第 7—8d,当部分滋养层细胞侵蚀并穿透上皮及血管伸入基质进行增殖时,外层细胞分裂且增大,相互融合成合胞体称合胞滋养层

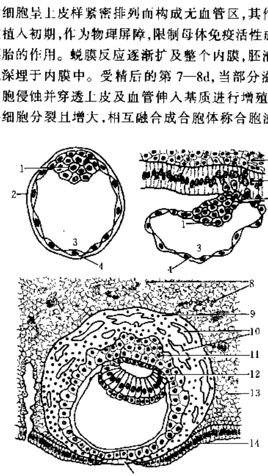


图 1 人胚泡植入模式图

1. 内细胞团 2. 透明带 3. 囊胚腔 4. 滋养层 5. 子宫粘膜基质 6. 子宫内膜上皮 7. 滋养层细胞 8. 扩张的子宫血管 9. 合胞滋养层 10. 滋养腔隙 11. 细胞滋养层 12. 内细胞团 13. 蜕膜组织 14. 子宫内膜上皮 15. 胶原纤维

(syncytiotrophoblast),它能产生与分泌妊娠特异性 β_1 糖蛋白(SP_1),有可能调整蜕膜组织 T_H(辅助 T 细胞)/T_S(抑制 T 细胞)比例。内层细胞分界较明显称细胞滋养层(cytotrophoblast),受精后第 8—9d,植入部位合体滋养层细胞继续深入内膜侵蚀、消化、破坏基质,形成许多腔隙,滋养层腔隙中充满母血,并与母血成分直接接触。子宫内膜上皮缺口被一层纤维素凝块、血块及细胞碎屑形成封闭栓。这种在胚母界面上活化血凝机制可保证植入的稳固性。到第 11—12d 左右,胚泡已完全埋入基质中。植入后内膜上皮细胞迅速再生将植入口包盖。胚泡埋入间质中的方式称间质植入。人与哺乳类以及兔、牛、狗、猴孕体在子宫腔内发育称中心植入;而大鼠孕体位于子宫腔陷窝内,称偏心植入(图 1)。

由于胚泡的植入,内膜遂成为妊娠期蜕膜。此时蜕膜分为以下三部分:①底蜕膜(decidua basalis):胚泡植入处的深部子宫内膜,参与胎盘形成。②包蜕膜(decidua capsularis):覆盖在胚泡表面的子宫内膜,以后随胚长大,渐与壁蜕膜紧贴。③壁蜕膜(decidua parietalis):为子宫壁其余部分的子宫内膜。从植入开始到完成着床,胚泡经历了一个由相对隔绝到与母血成分直接接触的阶段,能否顺利植入是妊娠成败之关键。

胚泡植入部位约有 2/3 位于子宫体后壁中部,1/3 在前壁,但有些也会植入子宫以外部位,造成植入异常,称异位妊娠。这往往引起胚胎死亡和严重出血,其中以输卵管妊娠最为常见,它可发生于输卵管任何区段,多见于输卵管壶腹;也偶见于植入子宫与输卵管交界的组织中,多半引起早期流产。卵巢妊娠较为少见,因卵未排出而受精。胚泡异常植入子宫颈附近或其内,导致形成中央前位、侧前位或缘前位前置胎盘,在妊娠后期往往发生严重出血(图 2)。

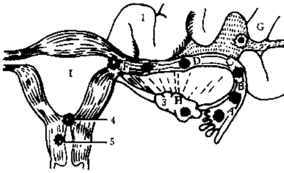


图 2 异位植入示意图

A'F. 输卵管植入 G. 腹腔植入 H. 卵巢植入

I. 子宫正常植入部位

1. 肠 2. 肠系膜 3. 卵巢 4. 子宫内口植入

5. 子宫颈植入

胚胎移植:人卵体外受精技术,能使受精卵体外发育为数个卵裂球,直至桑椹胚或早期胚泡,移植到子宫内膜称胚胎移植(embryo transfer)。移植后如成功地发育为婴儿,称试管婴儿(*in vitro* fertilization and embryo transfer,IVF-ET 或 IVF 技术)。试管婴儿即体外受精和胚胎移植。英国生理学家 Edwards 和妇产科医生 Steptoe 密切合作将 IVF 应用于人类,经过 12 年的研究终于在 1978 年 7 月 25 日成功诞生了世界首例试管婴儿(婴儿姓名为 Louise Brown)。1982 年英国剑桥大学召开 IVF 第一次国际会议,将 IVF 方法和技术标准化,其生殖技术包括:①内分泌确定排卵期:B 超显象测得成熟卵泡直径 > 16mm;尿中雌激素总量 > 30μg/24h;再测尿黄体生成素 LH 峰上升,24—28h 之间采卵。②用腹腔镜取卵。③人工授精、受精和胚胎生长:卵细胞培养于 Tyrode 培液。手淫收集精子并经 Tyrode 液洗后,将精子置入装有卵细胞培养液内使卵细胞受精。24h 后配子融合;35.6h 呈 2 细胞胚;45.7h 4 细胞胚;54.3h 8 细胞胚;68—85h 16 细胞胚。受精者取胸膝卧位,吸 4—8 细胞胚和 0.03ml 培养液,由导管小心地将胚轻轻地注入子宫腔内,完成胚胎移植。试管婴儿目前在许多国家相继诞生,已达数千例。由于它能直接观察和研究人类卵和精子的受精及孕卵的生长发育过程,不仅给生殖生理的研究带来突破性的进展,而且对各种不孕症治疗、研究人胚发育的机制、防治遗传病和优生研究,在生育问题上开辟了新途径。近年来预防优生学如产前检查、选择性流产和遗传咨询进展极快,而演进性优生学进展缓慢。IVF 的出现从根本上推动了优生学的发展。目前,IVF 技术仍在发展完善之中,IVF 加上 DNA 重组技术,将能使人类进入操纵和改变自身遗传物质的新时代。

胚

胚(embryo)通常是指精子穿入卵子形成受精卵(合子)至第 8 周末,这一时期的人胚发育,主要包括生殖细胞与受精、卵裂、胚泡与植入(第 1 周);胚层形成与胚盘、胎膜、胎盘的形成(第 2—3 周);胚体形成与胚层分化(第 4—8 周),以及重要器官、系统的建立,并使躯体外表初具雏形。也有人将从受精到第 2 周末二胚层的胚盘出现为胚前期,第 3 周开始至第 8 周末为胚期。胚是人体发生的最重要阶段,此期容易受致畸因子影响,可发生各种先天性畸形。

卵裂与胚泡形成 受精卵分裂过程称卵裂(cleavage),卵裂产生的细胞称卵裂球(blastomere)。受精后 24—36h,受精卵经有丝分裂形成含有 2 个卵裂球。约 72h 后,一个受精卵经卵裂为 12—16 个卵裂球组成的实心细胞团,称桑椹胚(morula),桑椹胚的细胞继续分裂,细胞之间逐渐出现小腔隙,它们最后汇合成一个大腔称胚泡腔(blastocoele)。桑椹胚转变成中空的胚泡(blastocyst)。胚泡壁由单层细胞构成,称滋养层(tro-

phoblast),它以后发育成绒毛膜,与胚胎的营养密切相关,形成胎盘的一部分。胚泡腔一端的细胞群,称内细胞群(inner cell mass),它以后主要发育成胚体及部分胎膜(图1)。这时胚泡仍浮游于子宫腔分泌物中,为透明带所包围,约2d后透明带退化溶解消失。胚泡与子宫内膜接触,开始植入(见"植入"条)。

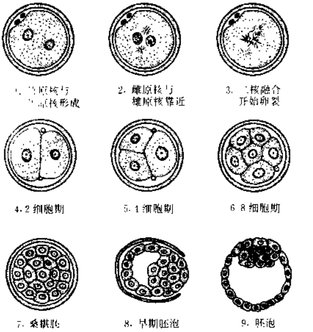
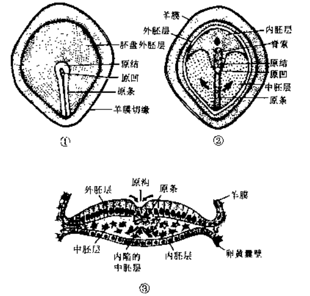


图1　卵裂及胚泡形成模式图

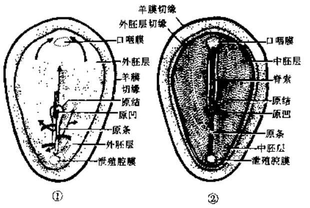
胚层形成与胚盘　内细胞群的细胞增殖分化形成胚盘,人体各组织和器官分别由胚盘的内、中、外三胚层发育分化而成。

二胚层胚盘形成　在第2周胚泡植入后,内细胞群的细胞继续增殖,并分化成两部分。朝向胚泡腔的一面形成一层整齐排列的立方形细胞,称内胚层(endoderm);邻近滋养层有一层规则排列的柱状细胞,称外胚层(ectoderm)。两个胚层紧贴形成椭圆扁盘状结构,即胚盘(embryonic disc),它是人体的原基。与此同时,在外胚层和近滋养层之间出现一个腔隙,即羊膜腔(amniotic cavity),腔顶滋养层细胞分化形成一层扁平的羊膜细胞(amnioblast),组成羊膜腔的顶。羊膜细胞与胚盘外胚层边缘相接,胚盘外胚层即构成羊膜腔的底。内胚层周缘细胞向腹侧四周增生伸延,由一单层扁平细胞围成大囊,称卵黄囊(yolk sac)。胚盘内胚层构成卵黄囊顶壁。此时,滋养层细胞继续增生成疏松排列的细胞,分布在滋养层、卵黄囊和羊膜腔之间,称胚外中胚层(extra embryonic mesoderm)。在胚外中胚层内形成的一些腔隙,融合成一大腔,即胚外体腔(extra embryonic coelom)。胚外体腔出现后将胚外中胚层分成两部分:衬贴于滋养层内壁和羊膜腔外表面的一层是胚外体壁中胚层,是将来组成绒毛膜与羊膜的主要成分;包围于卵黄囊外表面为胚外脏壁中胚层,构成卵黄囊壁的中胚层部分。连接羊膜腔顶壁尾侧和滋养层之间的胚外中胚层,称为体蒂(body stalk),它是脐带的始基,是连接胚体和绒毛膜之间的结构。胚发育至第10—13d,滋养层细胞与其内表面胚外中胚层形成绒毛膜,而羊膜细胞与外表面胚外中胚层细胞形成羊膜。

三胚层胚盘形成　胚盘的内、外胚层间出现胚内中胚层,随后各胚层开始分化。胚盘由扁盘状开始卷折变成圆柱形胚体。



(1) 第16d胚盘模式图
① 胚盘背面观,示原条　② 切去外胚层,示中胚层及脊索的发生　③ 通过原条的横切面,示中胚层的形成



(2) 第18d胚盘模式图
① 胚盘背面观,示中胚层的形成和细胞迁移方向
② 切去外胚层,示中胚层及脊索

图2　胚　盘　模　式　图
上图为第16d胚盘模式图
下图为第18d胚盘模式图

(1) 原条的出现与中胚层形成:胚发育约第15d,胚盘尾端背侧中线上外胚层细胞向中线会合,形成一条增厚的细胞索称原条(primitive streak)(图2)。原条出现后使胚盘可区分头、尾、背、腹及左、右方向,成为

胚盘的中轴结构。当原条由尾端向头端伸长时，头端增厚为原结(primitive node)。它们中央有沟，在原条中线者称原沟，在原结中央即原凹。原条深面的细胞在内、外胚层之间，向前后、左右迁移形成松散的间充质即为胚内中胚层。此时的胚具有内、中、外三个胚层。这些变化始于第14d，至第19d完成。当最初扁圆形的胚盘随着头部增宽，尾部仍细狭而呈梨形，原条相对缩短，最后退化消失。在极少情况下，原条细胞残留形成人体骶部的畸胎瘤。

(2)脊索的形成：发育第16d时，原结处细胞在内、外胚层之间沿中线向头端增生，形成一管状结构终止于索前板的后端，称脊索突。索前板是一个小而圆的区域，由柱状内胚层细胞与表面的外胚层细胞相贴形成薄膜。索前板处无中胚层，以后演变成口咽膜。索前板前方的中胚层形成生心板，是心脏发生的始基。原条尾端有一与索前板结构相似的区域，以后形成泄殖腔膜。脊索突经过复杂的演变形成一条实心细胞索，称为脊索，它位于胚盘中央。成人的椎间盘髓核即是脊索退化的遗迹。

胚体形成和胚层分化 从第4周至第8周末，胚不仅初具人形，而且形成各器官系统的雏形，此时期的胚受环境因素的作用十分敏感，环境中有害因素如病毒、药物等，易通过母体影响胚胎的发育，导致发生某些先天性畸形。

胚体形成 扁平形胚盘变成圆柱形胚体，是通过胚盘边缘向腹侧卷折形成头褶、尾褶和侧褶而实现的，同时也与羊膜腔和卵黄囊的演变有关。胚盘卷折主要是由于胚盘各部分生长速度的不同而引起的，如胚盘中部的生长速度快于边缘部，外胚层的生长速度又快于内胚层，使外胚层包在胚体的外表面，内胚层卷在内部，胚体凸到羊膜腔内。胚盘头尾方向的生长速度快于左右方向，头侧的生长速度又快于尾侧，因此胚盘卷折成头大尾小的圆柱形胚体，胚盘边缘则卷折到腹侧，两边逐渐靠近，最后在胚体的腹侧形成圆索状的原始脐带，外包羊膜。圆柱形胚体形成后凸入羊膜腔的羊水内，口咽膜和泄殖腔膜分别转到胚体头和尾部的腹侧，胚体的外表面为外胚层所包，内胚层卷折到胚体内形成原始消化管，其中份的腹侧借缩窄的卵黄蒂与卵黄囊相连，头端由口咽膜封闭，尾端由泄殖腔膜封闭。至第8周末可见眼、耳和鼻的原基及发育中的四肢(图3、4)。

胚层分化 胚体形成的同时，三个胚层也逐渐分化形成各器官的原基。

(1)外胚层的分化：当脊索出现后，在脊索诱导下，脊索背部中线外胚层细胞增生，在胚盘中轴形成一条增厚的外胚层板，称神经板。它是神经系统的始基。随后，神经板两侧隆起形成神经褶。在第3周末，神经板沿其长轴下陷成为神经沟，两侧神经褶逐渐在中线

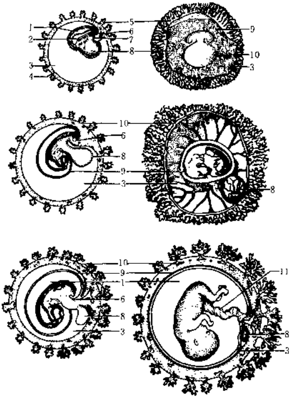


图3 胚体的形成及胎膜演变示意图

1. 羊膜腔 2. 胚体 3. 胚外体腔 4. 滋养层 5. 绒毛 6. 尿囊 7. 体蒂 8. 卵黄囊 9. 羊膜 10. 绒毛膜 11. 脐带

闭合而成神经管，闭合始于颈部向头、尾端延伸。神经管前端达索前板区，尾端至原结。前后各留一开口分别称前、后神经孔。神经管分化中枢神经系统以及松果体、神经垂体与视网膜。在神经褶愈合过程中，它的一些细胞迁移到神经管背外侧形成一条纵行细胞索，继而分裂成两条细胞索向腹侧迁移，位于神经管的背外侧称为神经嵴，它将分化成周围神经系统及肾上腺髓质、黑素细胞等结构。位于体表的外胚层将分化为皮肤的表皮及其附属器官，以及牙釉质、角膜上皮、晶状体、内耳膜迷路、腺垂体、口腔、鼻腔和肛门的上皮。

(2)中胚层的分化：胚内中胚层由原条细胞增殖迁移形成。初为薄层松散细胞层，当脊索、神经管形成时，脊索两侧中胚层纵行增厚成细胞板块，由内向外依次为轴旁中胚层、间介中胚层和侧板中胚层。其余仍为散在的间充质中胚层细胞。中胚层分化成多种组织器官(图5)。①轴旁中胚层：邻近脊索两侧中胚层增厚成纵列细胞索，即轴旁中胚层。轴旁中胚层横裂分节呈块状细胞团，称体节。它左右成对，由颈部向尾端顺序依次形成。胚第20d出现第一对体节，位于头端，每日发生3—4对，至第5周末，体节全部形成，达42—44对。胚盘背面可见节段性膨隆体节，根据体节数目

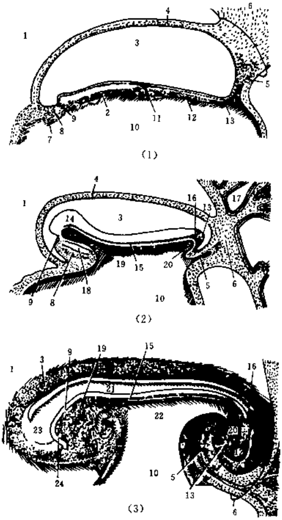


图4 胚体形成纵切面示意图

(1) 体节前期 (2) 7体节期 (3) 14体节期

1. 胚外体腔 2. 脊索板 3. 羊膜腔 4. 羊膜 5. 尿囊 6. 体蒂 7. 生心板 8. 心包腔 9. 口咽膜 10. 卵黄囊腔 11. 原窝 12. 原条 13. 泄殖腔膜 14. 神经板 15. 脊索 16. Hensen's结 17. 绒毛间隙 18. 心管 19. 前肠 20. 后肠 21. 神经管 22. 中肠 23. 前神经孔 24. 拉特克囊

可推算胚龄。体节横切面呈三角形,每一体节内含小腔,但很快闭合。体节可分化为大部分中轴骨骼(脊柱、肋骨等)、骨骼肌、软骨及真皮等。②间介中胚层:位于轴旁中胚层与侧板中胚层之间。它是分化成泌尿系统与生殖系统的主要器官。③侧板中胚层(侧中胚层):第3周左右,侧板中胚层内出现小腔,逐渐纵向延伸,且相互融通。自胚的第4周起,整个连通裂隙呈"冂"形,整体观为马蹄形。位于索前板前方联腔称原始胚内体腔(图6)。其中头端横行部分称为原始心包腔;两侧头端部分此后成为胸膜腔;尾端部分称腹膜腔。它逐渐向胚盘尾端和侧板中胚层外侧扩展,在相当于卵黄囊部位,则与胚外中胚层先已形成的胚外体腔相通连。由于体腔形成,侧板中胚层分成背腹两层膜状结构,背层连于外胚层称体壁中胚层,参与体壁的骨骼、肌肉与结缔组织的形成。腹层与内胚层紧贴,称脏壁中胚层,参与消化道与呼吸道管壁肌肉与结缔组织和有关脏器的形成。两层之间即是原始体腔。在胚的第2个月,胚内体腔已分化为胸膜腔、腹膜腔与心包腔。此时腹膜腔与胚外体腔已分隔。

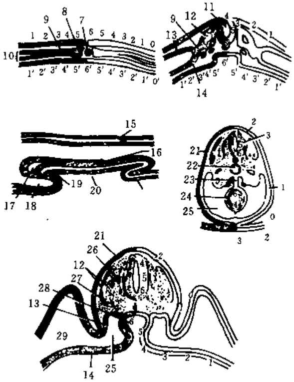


图5 胚内中胚层的分化与形成示意图

0—6. 外胚层 0′—6′. 内胚层 7. 脊索中胚层 8. 轴旁中胚层 9. 间介中胚层 10. 侧板中胚层 11. 神经管 12. 体节 13. 体壁中胚层 14. 脏壁中胚层 15. 羊膜 16. 胚体 17. 胚体头部 18. 头下囊 19. 前肠 20. 预定中肠 21. 表皮 22. 背主动脉 23. 背系膜 24. 消化道 25. 胚内体腔 26. 脊神经节 27. 尿生殖嵴 28. 原始消化道 29. 胚外体腔

(3)内胚层的分化:随着胚体的形成,内胚层卷折形成原始消化管。原始消化管起始于头端口咽膜,中段借卵黄蒂与卵黄囊相通连,尾端止于泄殖腔膜。原始消化管分化成消化管、消化腺和呼吸道与肺的上皮,以及中耳、甲状腺、甲状旁腺、胸腺、膀胱、阴道等的上皮组织。发育第16d,卵黄囊尾端腹侧壁向体蒂内伸出的指状盲管,称尿囊。人胚尿囊甚小。由于人类代

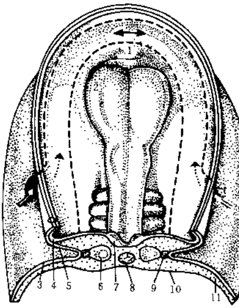


图6　人胚原始体腔的发生

（白箭头示胚内、外体腔沟通处，黑箭头示胚内原始体腔）

1. 口咽板　2. 神经板（脑区）　3. 脏壁中胚层　4. 羊膜（切迹）　5. 体壁中胚层　6. 体节　7. 神经褶　8. 脊索　9. 间介中胚层　10. 卵黄囊　11. 卵黄囊壁

谢废物由绒毛膜或胎盘排泄入母体，尿囊为遗迹性器官。尿囊被包入脐带后，其壁上间充质分化成脐血管。尿囊根部形成膀胱根部的一部分。

内、中、外三胚层形成后，随即开始分化形成各器官的原基。

胚层衍生物　三胚层是各种组织和器官的衍生来源，正常情况下各胚层衍化的器官与结构比较恒定，但在病理情况下胚层的分化可因时间、空间与微环境条件的变化而发生改变。

外胚层衍生的器官与结构　外胚层衍生物有：①中枢及周围神经系统。②耳（外耳道、鼓膜外层上皮、内耳膜迷路上皮）、鼻（鼻腔、鼻旁窦粘膜上皮、嗅粘膜上皮）、口腔（釉质、味蕾、腮腺）与肛门上皮；眼（角膜、视网膜、结合膜、晶状体上皮、瞳孔开大肌、括约肌、肌上皮细胞）。③表皮、毛发、甲及汗腺、皮脂腺、乳腺的上皮、垂体、肾上腺髓质。④尿道末端上皮。

中胚层衍生物　包括：①皮肤的真皮、结缔组织、软骨和骨、牙本质。②骨骼肌和平滑肌。③血管和淋巴管、心脏、心包膜、腹膜。④肾脏、性腺及其导管。⑤肾上腺皮质。⑥脾和骨髓，而原始血细胞主要起源于卵黄囊和表面的血岛细胞。

内胚层衍生物　包括：①消化道上皮及肝、胰实质，呼吸系统（喉至肺）上皮。②扁桃体、甲状腺、甲状旁腺、胸腺等实质部分。③膀胱、尿道、前列腺和尿道球腺上皮。④鼓室和咽鼓管、鼓膜内层上皮。⑤生殖细胞、阴道和阴道前庭上皮。

胚的发育特征　包括：

第1周　受精卵经卵裂、胚泡形成，开始植入子宫内膜。

第2周　胚泡的内细胞群细胞增殖分化形成圆形胚盘。此时胚盘由内、外两胚层组成。

第3周　胚盘由外胚层、中胚层和内胚层组成，圆形胚盘渐变成梨形。神经板、神经褶、体节出现。胚内体腔形如马蹄形。

第4周　胚体形成并弯曲成"C"字形。前后神经孔闭合形成神经管。体节3—29对，鳃弓2对，第1对鳃弓（下颌弓）及第2对鳃弓（舌骨弓）。视泡、晶状体板出现于头部两侧。初现内耳、耳凹及鼻的始基。上、下肢芽出现。脐带与胎盘开始形成。

第5周　胚体更屈向腹侧、脑部发育迅速使头部生长显著加快，鳃弓有5对，第2对向后生长超越下方鳃弓形成颈窦。体节有30—40对。肢芽出现，上肢出现节段分化，手板发生。视杯、晶状体凹及嗅窝出现。

第6周　桨状手板发生指嵴，即未来的手指已分化。下肢分成两节，足板明显。视网膜出现色素，使眼更为明显。第一鳃沟演变成外耳道，周围小隆起合并成外耳郭。

第7周　手板、足板相继出现指、趾初形。四肢伸向腹侧。躯干变直变长。体节消失。颜面形成。肠襻进入脐带的胚外体腔形成脐疝（胚胎性的生理性脐疝）。乳头嵴出现。

第8周　头部较大，圆而挺直，几乎占胚体长度的一半。眼睑开放。手指、足趾明显，指、趾出现分节。脐疝明显。尿生殖膜和肛膜先后破裂，外阴可见但性别尚难准确区分。

胚龄的估计　胚龄的估计方法常有两种。一是月经龄，临床常以孕妇末次月经的第一日算起，到分娩为止，约40周，共280d。实际上排卵时间是在末次月经后第15d左右，而受精是在排卵后的12h内，因此胚胎学者常按受精龄计算。受精龄即从受精日为起点推算胚胎龄，由于受精一般发生在末次月经第1d后的2周左右。由于妇女月经周期受环境等影响而有变动，胚胎龄的推算难免有误差。

胚龄测定方法　在不同发育阶段有不同方法。第1—3周人胚龄测定：胚体极小，一般可用组织学制片后，观察卵裂、胚泡、胚层的形态结构结合外形特征判定早期胚龄。第3—4周人胚龄测定：第3—4周胚已有体节发生，故可计数体节来判定。第4—5周常应用体节数结合胚体鳃弓和耳、鼻、眼始基的出现来计算。第6—8周，可按上、下肢及颜面发育推算胚龄。第2个月后胚龄测定：胚2个月后可以测量胚胎坐高与立高。坐高是由头顶至臀部长度，又称顶臀长度。适用于4周后胚胎。立高是指头顶至坐骨结节，从坐骨结

节至膝，再从膝至足跟，三者长度之和为立高，适用于8周后胎儿。近来测量胚龄又有用手足长度来表示：手长是从远侧桡腕关节至最长手指尖间的长度；足长是从足跟最后部分至最长足趾尖的长度。

胎儿

胎儿(fetus)是指受精后第9周开始至出生前期间发育中的人体。此阶段称为胎期(胎儿期)。在胎期各器官组织继续生长和分化以及其功能逐渐建立与完善，以适应出生后的生活需要。胎期的变化虽不象胚期那样明显，但仍然是非常重要，尤其是第9—20周时，躯体长度增加很快，最后数周(第36—38周)体重的增加最快。

胎龄的估计 胎儿大小的估计应从以下几个方面考虑：

询问月经史，计算预产期 确定胎儿大小是否与妊娠月份相符。预产期的计算方法目前通用的方法是以孕妇末次月经的第一日算起，按足月妊娠280日或40周计算。胚胎学者则常用受精龄，即从受精之日为起点推算胚龄，受精一般发生在末次月经第一日之后的2周左右，故从受精到胎儿娩出约经38周。但由于月经周期常受环境的变化影响，故胚龄的推算难免有误差。

超声波检查 超声波检查测定胎头双顶径比较准确，双顶径值8.7cm为胎儿成熟的标志，妊娠26—36周双顶径值平均每周增加2.2mm，妊娠36周后增加速度逐渐减慢，若定期测量增加数值小于1.7mm/周时为异常情况。胎头双顶径的增长与胎儿体重的增长成一定比例，测量双顶径值可推算胎儿的大小。

X线拍片检查 X线拍片检查胎头双顶径，一般妊娠36周时为8.5cm，妊娠40周时为9.5cm。胎儿骨骼发育有一定规律，它的身长与骨化中心形成有密切的关系，各种不同骨骼的骨化中心出现时间均不相同，因此可用X线拍片见到的骨化中心来判断胎儿发育程度，如妊娠20周时可见到脊柱、颅底骨化中心，妊娠36周可见到主要骨骼的骨化中心，一般常以股骨远端骨化中心出现(妊娠35周末)和胫骨近端骨化中心出现(妊娠38周)作为胎龄判断的标志，此法对母儿有影响，现已少用。

测量 胚胎学研究工作者所获得的人胚胎标本，大多缺乏产妇月经史时间的准确记录，因此根据胚胎标本的研究，总结归纳出各期胚胎外形特征和长度，作为推算依据。胚胎长度的测量标准有三种：①最长值：多用于测量第1—3周的胚，此时人胚胎的外形是比较直的。②顶臀长(又称坐高)：指人胚头顶至臀尖的数值，用于测量第4—8周的胚胎，此时胚胎弯曲。顶臀长实际上是颈臀长。③顶踵长(又称立高)：常用于测量第8周以上胎儿的长度。从头顶至臀尖(坐骨结节)再从臀尖至膝，再由膝至足跟，将上述三个长度值相加的总和为立高值。胎儿身长与胎龄的关系可用Haase公式推算，由于公式计算出胚胎的长度较实际情况偏大，公式适用于妊娠3个月以后。妊娠3、4、5月末胎儿长度=妊娠月份数自乘(cm)，妊娠6—10个月末胎儿长度=妊娠月份×5(cm)。实际上胎儿的身长与胎龄之间还有一定的个体差异。

子宫底的高度 可作为估计胎儿大小及出生体重的一个指标。子宫底的高度指以软尺测量耻骨联合上缘至子宫底顶端的长度，从20—34周子宫底高度平均每周增加约1cm，34周以后增加速度较慢，平均每周增加0.8cm。另可按公式计算：子宫底高度=妊娠周×7÷8(±4cm)，宫底高度小于28cm，新生儿出生体重小于2500g；宫底高度大于40cm，新生儿出生体重大于4 000g。但也要考虑到孕妇腹壁厚度，羊水多少，先露高低及入盆等因素的影响。

胎儿期的主要发育特征 有以下几方面。

第9—12周 胎儿生长极为迅速，其长度几乎增加一倍。第9周开始头的比例较大，占身长的1/2，随后身体增长明显加快。第12周末头部比例为胎儿身长的1/3。前额突出，脸宽，两眼趋向前方但相距仍远，眼睑闭合，耳郭位置较低。颈部明显。四肢发育时，下肢相对较上肢为短，指甲开始长出，腹部肝脏缩小。第9周时肠襻在脐腔中继续增长的同时，以肠系膜上动脉为轴心作逆时针方向旋转90度。肠襻与卵黄蒂相连的头侧段为肠襻的头支，尾侧段为尾支，盲肠开始出现。第10周肠襻返回腹腔时，逆时针方向又旋转180度，使肠襻头支转向左侧，尾支转向右侧，为建立正常解剖方位和毗邻关系奠定了基础。此时肠管有蠕动。第12周末根据外生殖器可分辨出男、女性别。

第13—16周 胎儿生长仍较迅速，各部分大小均较相称，头部相对缩小，占身长略少于1/3，而腿部相对较长。耳郭竖起，头渐直。皮肤较薄，透明而光滑呈深红色，无皮下组织。头皮已长毛发。骨化过程很快，16周开始孕妇X线腹部平片中可显示胎儿脊柱阴影。脑已开始发育。呼吸肌已开始运动。

第17—20周 胎儿生长速度减慢，身长约为出生时的一半，头部占身长的1/4。下肢长度达到最后阶段的相对比例。头与躯干部分出现胎毛，皮肤开始分泌皮脂称胎脂，保护胎儿细嫩的皮肤，使其浸泡在羊水中不致皲裂和硬化。棕色脂肪开始形成。趾甲开始长出。胎儿的活动加剧，孕妇已能感觉，称为胎动。在孕妇腹壁能听到胎心音。如出生已有呼吸、吞咽、排尿等功能，但为无效呼吸运动，故不能存活。

第21—25周 胎儿各部分比例较为相称，体重增加较多，约增加1倍。脸型发育成婴儿型。眉毛可见。皮肤半透明，开始有皮下脂肪形成，但量很少，因此皮

肤下毛细血管内的血液清楚可见,皮肤呈红色。各器官均已发育,如肺虽已发育但还不够成熟,第25周产出的胎儿虽能呼吸,但仅能存活数小时后就死亡。

第26—29周　胎儿眼睑张开,睫毛可见,头发明显,皮下脂肪逐渐增多,皮肤皱纹开始消失,此时白色脂肪量增多。中枢神经系统已发育,呼吸、吞咽等动作基本发育完善。第28周末肺发育已成熟,但Ⅱ型肺泡细胞中表面活性物质含量较低,此时早产死亡率很高。

第30—34周　胎儿皮下脂肪增厚,皮肤呈浅红色而光滑,胎儿身体渐丰满。胎毛大部分开始退化消失,仅留少数在肩胛与背部。下肢增长但仍短于上肢,指甲已达指尖。睾丸开始下降。第32周末如早产,注意护理可以存活。

第35—38周　胎儿进一步变丰满,皮肤红色消退,面部皱纹消失。趾甲长至趾尖。此时出生能啼哭、吸吮、生活力良好,基本可以存活。

第40周　胎儿已成熟,形体丰满,胸部增宽,头比例变小。乳腺略突出。睾丸下降位于阴囊内,大、小阴唇发育良好。指甲增长超出指尖。软、硬腭等发育完善,此时胎儿体长坐高350mm,立高500mm,重约3 000—4 000g。出生后哭声响亮、吸吮动作强烈、生活力强。

胎儿各周龄外形特征及身长、体重的变化见表。

胎儿主要系统的发育特点

心血管系统　胎儿由于生长的需要,营养物质的供应和代谢产物的排出都是由脐血管经过胎盘来完成。胎儿循环系统有解剖学上的特点:脐血管有一条脐静脉和两条脐动脉。脐静脉含有来自胎盘氧分较高、营养较丰富的血液,输入胎儿。脐动脉含有来自胎儿氧分较低的混合血,注入胎盘与母血进行交换。在胎儿左、右心房之间有一卵圆形的孔,卵圆孔左侧有卵圆孔瓣。出生前由于卵圆孔瓣的存在,当心房舒张时,只允许右心房的血液流入左心房,反之则不能。出生后,肺循环开始,左心房压力增大,致使卵圆孔关闭,左、右心房完全分隔。在左肺动脉和主动脉之间有一段血管称动脉导管,肺动脉大部分血液(90%以上)经动脉导管注入降主动脉。脐静脉的末支称静脉导管,脐静脉血富含氧和营养,大部分血液经静脉导管直接注入下腔静脉,小部分经肝血窦入下腔静脉。

胎儿血液循环特点　见循环系统“胎儿血液循环”条。

胎儿血液成分　人的血细胞最早是在胚胎卵黄囊壁的血岛生成,胚胎第6周,从卵黄囊迁入肝的造血干细胞开始造血,第4—5个月脾内造血干细胞增殖分化产生各种血细胞。从胎儿后期至生后终身,骨髓成为主要的造血器官。红细胞最初为有核红细胞,随着胎儿发育循环血中无核红细胞越来越多,网织红细胞逐渐下降。同时胎儿、胎盘内循环血量及血红蛋白浓度也随妊娠后而逐渐增高。胎儿红细胞的寿命较短,只有成人的三分之二。

胎儿各周龄外形特征及身长、体重的变化

胎龄(周)	外形特征	长度 坐高(mm)	长度 立高(mm)	体重(g)
12	胎头特大,眼睑闭合,指甲发生,性别已分辨	56	73	14
16	皮肤薄,透明光滑,头部有头发	112	157	105
20	皮肤暗红色,全身有胎毛,趾甲发生	160	239	310
24	皮肤红而皱,眉毛出现,皮下脂肪少量堆积	203	296	640
28	皮肤浅红色,皮下脂肪增多,眼睑张开	242	355	1 080
32	皮肤深红色,面部胎毛脱落,皮下脂肪增厚,睾丸开始下降	277	409	1 670
36	皮肤红色消退,面部皱纹消失,皮下脂肪积聚,胎毛明显减少,指(趾)甲长至指(趾)尖	313	458	2 400
40	头比例变小,形体丰满,胸部明显,乳头突出,睾丸下降于阴囊,指甲超过指尖	350	500	3 300

呼吸系统　胎儿通过胎盘进行气体交换,从母血中获得氧,排出二氧化碳,因此胎盘的功能相当于肺的作用,胎儿在出生前呼吸系统的各个器官、肺血管和呼吸肌均已发育,并在中枢神经系统调节下生存。胚胎时肺芽形成左、右肺叶支气管,至第2个月末,肺叶支气管分支形成肺段支,右肺10支,左肺8—9支。第6个月时支气管分支达17级,出现终末细支气管和呼吸细支气管和若干肺泡,第7个月时肺呼吸部发育比较完善形成大量肺泡。肺泡表面覆以扁平或立方上皮,除Ⅰ型肺泡细胞外,还分化有Ⅱ型肺泡细胞,后者开始分泌表面活性物质。此时肺内血液循环完善,肺泡壁上有密集的毛细血管,故此时早产的胎儿可进行正常的呼吸功能,如肺表面活性物质产生不足或缺如,可使肺泡表面张力增大,扩张困难,导致新生儿呼吸窘迫综

合征的危险。

泌尿系统 胎儿的代谢产物主要由胎盘排泄，故肾的排泄功能极微。胎儿第11—12周后肾开始产生尿液，其功能持续整个胎儿期。尿液排入羊膜腔，组成羊水的主要成分。肾脏表面在胎儿时期分叶现象比较明显，出生后变平滑。新生儿肾脏内肾单位的数目已与成人相同，但结构上尚不够成熟。肾小球的滤过面积不足，因此滤过量少。肾小管短而发育较慢，排出过剩钠的能力也低，分泌对氨基马尿酸、重吸收营养物质（如葡萄糖）和保存碳酸氢离子的功能也有不足。新生儿生后数小时即开始排尿，每日4—5次，1周后可达10余次。但生后开始几天尿的浓缩、稀释、尿素清除、排磷等功能均较差。

胎膜

胎膜（fetal membrane） 包括绒毛膜、羊膜、卵黄囊、尿囊和脐带，是由受精卵发育形成的一些临时性器官，除卵黄囊和尿囊的部分成分外，其余的结构均不参与胚胎的形成。分娩后，胎膜、胎盘和子宫蜕膜一并排出总称为衣胞。胎膜的各种结构虽然其发生时间和发育速度各不相同，但对胚胎均起到保护和营养作用（图1）。

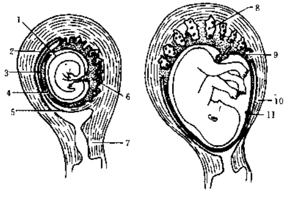


图1 胎膜、蜕膜与胎盘

1.羊膜 2.壁蜕膜 3.包蜕膜 4.平滑绒毛膜 5.子宫腔 6.丛密绒毛膜 7.子宫颈 8.胎盘绒毛间隙 9.脐带 10.壁蜕膜 11.羊膜、平滑绒毛膜与包蜕膜融合

绒毛膜（chorion） 包在胚胎最外面，表面有大量绒毛，与子宫蜕膜直接相接触，有利于绒毛膜与母体之间的物质交换。绒毛膜由滋养层和衬在其内面的胚外中胚层发育而成。胚泡植入开始，滋养层细胞迅速增生、增厚分化成两层；外层较厚，无细胞界限，称合体滋养层；内层为立方形细胞，称细胞滋养层。随着滋养层的增厚，在合体滋养层内出现了一些小的裂隙，这些裂隙将合体细胞层分隔成许多大小不同、形状不规则的细胞索，第2周开始细胞滋养层细胞长入合体细胞层构成的细胞索内形成初级绒毛干，此时周围的裂隙成为绒毛间隙，早期充满被分解的蜕膜组织。第3周时胚外中胚层长入初级绒毛干内，构成绒毛干的中轴，形成次级绒毛干，以后绒毛干内间充质分化成结缔组织和血管，其血管互相连接并与胚体内的血管连接，此时次级绒毛干转变成三级绒毛干，绒毛干进而发出分支，形成许多细小的绒毛。绒毛生长迅速呈树枝状分支。绒毛干末端的细胞滋养层细胞增殖并穿出干末端的合体细胞层，伸抵蜕膜组织，将绒毛干固着于蜕膜上。这些穿出的细胞滋养层细胞还向蜕膜表面扩展，形成一层细胞滋养层壳，使绒毛膜和子宫蜕膜牢固连接，有固定绒毛干的作用。绒毛干之间的绒毛间隙充满从子宫螺旋动脉来的母体血，胚胎藉绒毛吸取母血中营养物质并排出代谢产物。胚胎第2个月以前绒毛膜表面的绒毛发育均匀，第3个月后包蜕膜相贴的绒毛血供缺乏，绒毛逐渐退化，这部分绒毛膜表面光滑，称平滑绒毛膜。第4个月包蜕膜也退化，绒毛膜囊占据整个子宫腔，平滑绒毛膜直接与壁蜕膜融合。位于底蜕膜处的绒毛膜因血供充足，绒毛发育良好并反覆分支形成丛密绒毛膜，以后与基蜕膜组成胎盘（图2）。

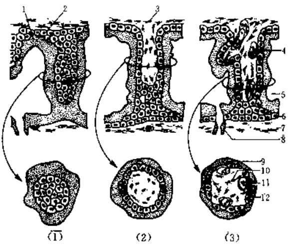


图2 绒毛干的分化发育

上图为绒毛干纵断面，下图为绒毛干横断面

(1)初级绒毛干 (2)次级绒毛干 (3)三级绒毛干

1.合体滋养层 2.细胞滋养层 3.胚外中胚层 4.毛细血管 5.绒毛间隙 6.细胞滋养层壳 7.蜕膜 8.子宫小血管 9.合体滋养层 10.结缔组织 11.毛细血管 12.细胞滋养层

若绒毛膜的细胞滋养层和合体滋养层不同程度的增生，绒毛内间质水肿呈水泡状或葡萄状膨大，称葡萄胎。若滋养层细胞发生癌变，则为绒毛膜上皮癌。

羊膜（aminion） 是包围在胚胎体外透明无血管的薄膜，它分泌羊水，充满在羊膜腔内，胚胎即在羊水中生长。羊膜内层为羊膜上皮（扁平细胞），外层为结缔组织。羊膜最初附着于胚盘的边缘，随着圆柱形胚体的形成和羊膜腔的不断扩大，胚体凸入羊膜腔内。由

上羊膜腔的扩大,逐渐使羊膜和绒毛膜相贴,羊膜与绒毛膜之间的腔隙(胚外体腔)消失。羊膜由周围向腹部中央包裹,将卵黄囊、尿囊、体蒂及胚外体腔均包围进去,位于脐带的表面。

早期羊水由羊膜上皮细胞分泌,以后则由羊膜上皮细胞、母血和胎血通过胎盘膜滤过作用和胚体排泄物共同组成。胎儿肾脏形成后,尿液也进入羊水成分。无肾或尿道不发育的胎儿,往往有羊水过少症。羊水与胎儿或与母体之间均有物质交换,每3小时通过交换更新一次,因此羊水的成分是不断更新的。妊娠5个月的胎儿可吞饮羊水,饮入的羊水通过消化道进入血液,再通过胎盘由母体排出。羊水通常量为800—1 000ml,超过2 000ml为羊水过多症;少于400ml为羊水过少症。羊水过多常伴有胎儿或母体方面病变,常见先天性畸形如无脑和脑积水,食管或十二指肠闭锁,双胎,妊娠合并糖尿病等。

羊水的功能是:①使胚胎悬浮,免于局部压力和震荡损伤,起重要保护作用。②有利于胚胎自由活动,避免羊膜局部粘贴附于胚胎而影响发育。③保持胚胎的水分、物质代谢并维持体温。④有利于胎儿分娩。在临产前,羊膜和绒毛膜形成一水囊伸至宫颈,扩大宫颈以利胎儿娩出。

羊水呈弱碱性,含大量胎儿皮肤和粘膜的脱落上皮细胞及一些代谢产物。早孕时应用羊膜穿刺术抽取羊水及羊水细胞可早期诊断胎儿性别和染色体异常、先天性代谢障碍、神经管开放等疾病。妊娠第20周以后羊水检查对血型不合病例可以协助诊断和治疗。

卵黄囊(yolk sac) 是位于胚体原始消化管腹侧的一个囊腔,由内胚层和包绕于其外方的胚外中胚层组成。人类卵黄囊内没有卵黄,胚胎发育所需营养主要通过绒毛膜和胎盘从母体获得,故人的卵黄囊不发达。最初形成的称初级卵黄囊,第2周末其顶部的内胚层细胞向下生长形成次级卵黄囊,它由内胚层与胚外中胚层共同组成。第3周卵黄囊(即次级卵黄囊)顶部的内胚层细胞随着胚体的生长并卷入头褶形成前肠,卷入尾褶形成后肠,中部为中肠,中肠与卵黄囊的联系范围已逐渐缩小成为狭窄的管道,称为卵黄蒂,末端的卵黄囊缩小,呈现残留于胎盘胎儿面表面的实心结构。于第5周卵黄蒂与原始消化管断开。在异常情况下,由于卵黄蒂退化不全,其近端残留一盲管或指状小囊附于回肠壁上,形成回肠憩室,多位于距回盲部40—50cm处,回肠憩室占成人2%,一般多无临床症状。有时卵黄蒂未退化,在肠管与脐之间形成一瘘管,粪便可从脐部溢出,称脐瘘。

人体的造血干细胞来自卵黄囊的胚外中胚层,人胚第2周末卵黄囊壁上胚外中胚层间充质细胞局部聚集成团,称为血岛。随后细胞团内出现间隙,周围的细胞形成扁平的血管内皮,中央的细胞形成圆形的造血干细胞游离于腔内。相邻血岛内皮细胞相互连接形成原始毛细血管,它不断延长、分支和相互连接成血管网。第3周末与胚体内血管网彼此连接,形成原始心血管系统。人的造血干细胞最初是在血岛内生成,进入胚体内络续在肝、脾和骨髓等器官内造血。原始生殖细胞来自卵黄囊壁的内胚层。第4周末卵黄囊后壁近尿囊处的内胚层细胞形成许多大而圆的原始生殖细胞,为精原细胞或卵原细胞的前身,并于第6周时沿背侧肠系膜进入生殖腺索,在1周内迁移完成。

尿囊(allantois) 是原始消化管尾段腹侧壁向体蒂内伸出的一个盲管。人的尿囊是动物进化过程出现的遗迹性器官,没有生理功能。尿囊被包入脐带后,其壁上的间充质分化为血管,沿着体蒂扩伸,演变为脐动脉与脐静脉,为胎儿及母体提供物质交换的通路。尿囊根部与泄殖腔相通处参与膀胱形成,其余部分则退化闭锁形成从膀胱到脐的脐正中韧带,若此段未闭锁,残留的瘘管,当胎儿出生后,尿液可经此溢出,形成脐尿瘘。

脐带(umbilical cord) 胚胎脐部与胎盘相连系的索状结构,外包羊膜,内有间充质分化而成的粘液样结缔组织及脐动脉和脐静脉,以及退化的卵黄囊和尿囊。通过表面的羊膜,可见内部盘曲的脐血管,脐静脉和脐动脉早期时均为两条,在妊娠中期,右脐静脉退化,左脐静脉扩张形成一条脐静脉。脐动脉将胚胎血送至胎盘绒毛的毛细血管内,与母体血在此交换后,再经脐静脉回至胚胎。胚外体腔大部分消失,仅留在脐带内称脐腔。胚胎第6—10周时,腹膜腔容积小,肠襻增长突入脐腔,第11周时腹膜腔扩大,肠襻返回,脐腔随即封闭,如不封闭即成为先天性脐疝。脐带开始形成时很短,以后迅速增长,胎儿出生前,长约40—60cm,粗约1.5—2cm。脐带太短,胎儿娩出时易引起胎盘过早剥离,造成出血过多;脐带过长,易缠绕胎儿肢体或颈部,引起局部发育不良,甚至窒息死亡。

胎盘

胎盘是由胎儿的丛密绒毛膜(包括一部分羊膜)和母体的底蜕膜两部分共同构成的圆盘形结构。它是胎儿与母体进行物质交换及胚胎生长发育必不可少的器官。从母体血中获取营养物质和氧分,并产生激素维持妊娠及阻止微生物和大分子物质进入胎儿体内的器官。在胎儿出生时,随着胎儿的娩出而被排出子宫。

胚泡植入母体子宫内膜后,子宫内膜的基质细胞肥大形成蜕膜细胞。细胞呈多边形,胞体大而淡染,内含大量的糖原和脂质,核及胞质均呈酸性磷酸酶强阳性反应。子宫腺体也呈分泌旺盛的改变,其腺上皮细胞的特征性改变由秘鲁学者 Arias-Stella 首次系统报道,故命名为 Arias-Stella 反应,简称 A-S 反应。A-

S反应的特征是子宫内膜腺上皮细胞增殖和分泌以及细胞核增大。最常见的有以下两种形式:①分泌旺盛型:胞质呈泡沫状或空泡状、细胞重叠,失去极性,核染色质增加。②增殖型:细胞核极性消失,常呈多倍体的巨形核,这是由于核内有丝分裂使染色体加倍而细胞未分裂造成的。电镜观察A-S反应细胞有明细胞和暗细胞两种,前者糖原多,细胞器少;后者高尔基复合体明显,内质网呈小泡状及线粒体增多,提示细胞功能活跃。子宫内膜的这些改变称为蜕膜反应,这些蜕膜化的子宫内膜在分娩时全部脱落,故称蜕膜。依照胚泡的植入部位可将蜕膜分为三部分:①底蜕膜:为胚泡下方的蜕膜,构成胎盘的母体成分。②包蜕膜:被覆于胚泡表面的接近子宫腔的蜕膜。③壁蜕膜:除底蜕膜、包蜕膜以外的不与胚泡直接接触的蜕膜。构成胎盘母体部分的底蜕膜通过胎儿绒毛与胚体相连。

植入子宫内膜的胚泡,其滋养层细胞于底蜕膜内不断增殖成丛密绒毛膜(见"胎膜"条),其结构与功能单位是绒毛干及其分支。子宫内膜底蜕膜的螺旋动脉开口于绒毛间隙,故绒毛间隙内充满母体血。绒毛干及其分支在一个绒毛间隙内呈树枝状,代表一个胎儿血液供应单位,称为胎儿绒毛叶。胎儿绒毛叶约50—60个左右,浸润于绒毛间隙的母体血中,其树枝状分支大大增加了与母体血接触的表面积,有利于绒毛内的胎儿血与绒毛间隙内母体血进行物质交换。绒毛干借助于细胞滋养层壳固定于蜕膜上(见"胎膜"条)。由此,胎儿丛密绒毛膜与母体底蜕膜共同构成胎盘。

胎盘的结构 足月胎盘呈圆盘状,重约500—600g,直径15—20cm,中间厚而边缘薄,平均厚约2.5—3cm。胎盘有胎儿面与母体面,胎儿面光滑,绒毛膜板外有羊膜覆盖,脐带附着于胎儿面中央或略偏,透过羊膜可见许多血管汇流到脐带。胎盘的母体面粗糙,可见约30个胎盘小叶,其表面为细胞滋养层壳及一薄层底蜕膜。胎盘小叶间以浅沟分隔,其内方为胎盘隔。

胎盘的内部结构分为来源于丛密绒毛膜的胎儿胎盘部和来源于底蜕膜的母体胎盘部,两者之间为绒毛间隙。在胎盘的切面上可见三层结构:最内层为羊膜和与其紧贴的绒毛膜板;中层为绒毛区,疏松而呈海绵状,绒毛数量约7万个左右,总表面积约为7—14m²,绒毛的基部为绒毛膜板;外层为致密的底蜕膜,并向胎盘内伸出短隔称胎盘隔。羊膜下方的绒毛膜板由结缔组织组成,脐血管的分支走行其间,并发出分支于绒毛内形成毛细血管网,形成动脉——毛细血管网——静脉的胎儿血循环。每一绒毛干及其分支往往与底蜕膜的螺旋动脉开口相对应,并与所占据的绒毛间隙形成一个胎儿绒毛叶。在妊娠晚期,由于相邻胎儿绒毛叶的绒毛间隙合并,在一个大的绒毛间隔内往往可见2个以上的绒毛干,与其他绒毛间隙之间有底蜕膜形成的胎盘隔,因而形成约30个母体绒毛叶。

胎盘是胎儿血与母体血进行物质交换的场所。在胎盘内有母体和胎儿两套血液循环,两者的血液在各自的封闭管道内循环,并通过胎盘膜进行物质交换。胎儿含低氧和代谢产物的血液经脐动脉至胎盘,其末端分支形成胎盘动脉至绒毛膜板,再分支形成绒毛动脉进入绒毛,于绒毛内形成毛细血管。胎儿绒毛直接浸润于绒毛间隙中与母体血相接触,但胎儿绒毛内的胎儿毛细血管血液与母体血液间隔着由绒毛组织形成的胎盘屏障(胎盘膜),两者的物质交换后,沿绒毛静脉汇入脐静脉至胎儿体内。母体胎盘血循环则是由子宫动脉发出的子宫螺旋动脉,通过底蜕膜开口进入绒毛间隙。由于母体血流压力高于绒毛间隙血压(压差为4—5kPa),故血液呈喷泉状射入绒毛间隙,绒毛间隙中的母体血与胎儿血经物质交换后,再经底蜕膜的小静脉汇入子宫静脉。

胎盘屏障为母体与胎儿血液进行物质交换的必经结构,又称胎盘膜。它不仅有物质交换功能,同时有防止病原微生物进入胎儿的作用。在胎盘发生早期,胎盘膜较厚,由以下几层结构组成:合体滋养层、细胞滋养层与基膜、绒毛内薄层结缔组织、绒毛毛细血管基膜及内皮。第4个月后,绒毛的细胞滋养层逐渐退化,绒毛内毛细血管周围结缔组织、合体滋养层与绒毛内毛细血管相贴,两者间隔以基膜。这时的胎盘极薄,通透性高,有利于物质交换。足月胎盘游离绒毛的合体滋养层在功能上有两个交替分布的区带。电镜显示,与物质交换有关的区带较薄,称α带,此带合体滋养层细胞表面有不规则微绒毛,细胞内有较多的胞饮泡、小囊及小管,偶见粗面内质网,此带主要具有物质交换功能。绒毛β带较厚,合体滋养层细胞有发达的粗面内质网、游离核糖体及其他细胞器,此带与激素的合成及分泌有关。

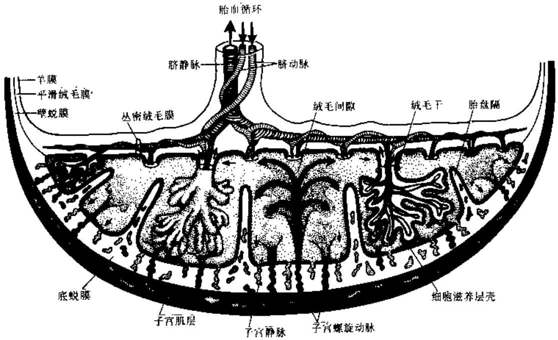
胎盘的功能 胎盘的功能主要为物质交换和内分泌作用。

物质交换 胎儿与母体之间不停地进行物质交换,以维持胎儿正常生长发育需要,其交换的物质主要有以下几方面:

(1)气体交换:氧和二氧化碳是以简单扩散的方式进行的,取决于气体分压差,并与血氧饱和度有关。在胎盘中,绒毛间隙中的母体血氧分压高于胎儿血氧分压约2.6kPa,故氧由母血向胎血扩散,而二氧化碳分压则是胎儿血高于母血0.66kPa,故二氧化碳由胎血向母血扩散。由此胎儿可获得氧并排出自身代谢产生的二氧化碳。

(2) 水及电解质交换:主要为简单扩散,取决于胎儿及母血中的渗透压及胎儿生长需要。其中Na^+、K^+主要为简单扩散,但Mg^{2+}、Ca^{2+}、PO_4^{3-}为主动转运。第36周时,Na^+、K^+、Mg^{2+}、Ca^{2+}、PO_4^{3-}等通过胎盘的渗透率最高,此时其水分交换率亦达高峰。由于不同

时期电解质交换率各有不同，故对孕妇静脉滴注时需要慎重。



胎盘的结构与血液循环模式图

箭头示血流方向

(3) 糖、氨基酸、多肽、蛋白质、脂类及维生素的交换：主要通过载体的主动运输完成。这些胎儿生长发育所必需的营养物质均需通过酶作用后转化成小分子物质，才能通过胎盘膜进入胎儿。其中葡萄糖、游离脂肪酸和维生素可通过单纯扩散的方式进入胎儿，氨基酸通过主动转运进入胎儿，而多肽和蛋白质大多经胞饮作用运送至胎儿。

(4) 激素：胎盘膜对激素的作用不尽相同，有些激素可容易地通过胎盘，如雌三醇、孕酮及雄激素；有些激素可缓慢通过，如甲状腺素及肾上腺皮质激素；有些激素，如 ACTH、TSH 等垂体激素则不能通过。

(5) 抗体、药物及病原体：母血中的抗体仅 IgG 可通过主动运输方式通过胎盘，而 IgA、IgM 则不能通过。进入胎儿血中的 IgG 可在胎儿体内及新生儿出生后一段时期内起免疫作用，称为被动免疫。胎儿也可对通过胎盘的母体抗原(如梅毒等)产生抗体，即主动免疫。Rh 血型抗体可通过胎盘，故 Rh 阴性妇女怀 Rh 阳性胎儿时，胎儿的 Rh 抗原可通过胎盘至母体，引起母体产生 Rh 抗体，Rh 抗体再通过胎盘进入胎儿体内产生抗原－抗体反应，引起新生儿溶血性黄疸。大多数药物和其代谢产物均能借单纯扩散的方式进入胎儿体内，一些大分子药物尚可借主动运输进入胎儿体内。麻醉药物、磺胺类和其他大多数抗菌药物均能从母体经胎盘进入胎儿体内，故孕妇服药应考虑药物对胎儿的影响。

一般认为胎盘可对细菌及大多数病毒起到屏障作用，但小分子病毒如风疹病毒、脑炎病毒及麻疹病毒等均可通过胎盘进入胎儿体内引起感染，亦有报道证实布氏杆菌、结核杆菌能自母体传至胎儿。妊娠头 3 个月患风疹所生胎儿约有 15%—20% 有先天性畸形，如白内障、心脏畸形和耳聋等。

(6) 代谢产物排泄：胎儿生长发育产生的代谢产物，在肾形成时即相继由尿中排出，但排出后的尿液进入羊水，胎儿吞饮羊水并将代谢产物及其他分泌物经消化道吸收入血，再转运至胎盘。胎儿代谢产生的尿素、肌酐等物质均以简单扩散方式通过胎盘屏障进入母体，再由母体排出体外，故胎盘亦有排泄作用。

胎盘的内分泌功能 妊娠期胎盘有分泌激素的功能，主要分泌甾体类和多肽类激素。

(1) 人绒毛膜促性腺激素：为胎盘中最早分泌的多肽类激素，由滋养层细胞合成，8—12 日左右孕妇血和尿中即可检出，故可作为诊断早期妊娠的指标。此激素于第 8 周达分泌高峰，以后逐渐下降。恶性绒毛膜上皮癌患者含量极高。该激素在妊娠早期可延长黄体的寿命，使雌激素和孕酮的合成由卵巢过渡到胎盘。近年来证明一些非滋养层细胞肿瘤，如卵巢及睾丸的胚胎性癌、肝癌等亦可分泌此激素。

(2) 雌激素和孕酮：由滋养层细胞合成的甾体激素，于妊娠第 3 个月开始分泌，以后逐渐增多。雌激素有促进子宫和乳腺增生的功能，孕酮是维持妊娠必需的激素，两者协同作用，在黄体退化后维持妊娠。

(3) 人绒毛膜生长素：为多肽类激素，于妊娠第 3

个月开始分泌,第8个月达高峰并直至分娩,有促进母体乳腺生长的作用和生长激素样活性,尚可抑制免疫反应,以免母体对胎儿产生排斥。

(4) 人胎盘催乳素:羊水中浓度高,推测其来自胎盘,并有调节羊水产生和吸收的作用。

孪生、多胎和联体双胎

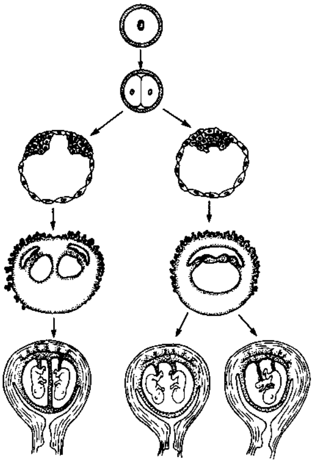
孪生 又称双胎(twins),指分娩时产出两个胎儿。双胎的发生率占新生儿的1%。人类双胎分为两类:双卵孪生与单卵孪生。

双卵孪生(dizygotic twins) 卵巢一次同时排出两个卵子,分别同时受精后发育而成胎儿。此种情况占孪生的大多数,约70%左右,常随母龄的增长而增加。它们有各自的胎膜与胎盘,胎儿的性别可以相同或不同,其外貌和生理功能状况的差异如同一般兄弟或姐妹。有时它们的胎盘和(或)绒毛膜靠得很近或并在一起。

单卵孪生(monozygotic twins) 由一个受精卵发育成两个胚胎,这种情况占孪生的30%。两个胚胎的遗传基因完全相同,因此它们的性别一致,外貌和生理状况极相似。单卵孪生发生的原因可有下列三种情况:①一个胚泡内出现两个内细胞团,每个内细胞团各自发育成一个胚胎,它们有各自的羊膜腔,但共有一个绒毛膜和胎盘。②胚盘分化出两个原条和脊索,它们分别诱导出两个神经管,在此基础上发育成两个胚胎。这种孪生儿位于同一羊膜腔,也共有一个绒毛膜和胎盘。③卵裂球早期分裂为两个时,它们各自再分裂与分化发育成胚胎。但人的卵裂球分离的可能性很少。它们的外貌、血型、发色、性别、生理状况均十分相似,但有各自的胎盘和绒毛膜。

多胎(multiple birth) 指一次分娩产出两个以上的胎儿称为多胎。多胎的原因可以是单卵性、多卵性或混合性,常见为混合性多胎。多胎发生率低,如三胎约占1/7 600,四胎更少占1/70万,四胎以上更为罕见。多胎最高记录据中国历史记载,明朝嘉靖年间,河南一位妇女一次生了7个女儿。近年来临床上用促性腺激素治疗妇女不育症,有时会引起多个排卵,为造成多胎原因之一。

联体双胎(conjoined twins) 在单卵孪生中,当一个胚盘出现两个原条,此两个原条分别发育成两个胚胎时,若胚胎分离不完全,有局部发生相连,称为联体双胎(见图)。联体双胎有对称型和不对称型两类。对称型指两个胚胎大小相同,又可根据其联接部位的不同,分为头联双胎、胸联双胎、臀联双胎、胸腹联双胎等。不对称型联胎是两个胚胎一大一小,比例相差很大,小胚胎常发育不全,好象寄生在大胚胎身上,这种情况称为寄生胎。寄生部位多见于前胸部及上腹部,少数见于头部。若一胚胎在形成体褶时被包入另一胚胎时,称为胎中胎或寄生胎。



单卵孪生及联胎发生示意图
(1)一个胚泡内出现两个内细胞群 (2)一个胚盘形成两个原条 (3)单卵双胎联体畸胎

青春期

青春期是从儿童期步入成年期的过渡阶段。男、女孩进入青春期后,身体迅速生长,出现了生长发育的第二个突增阶段,一般女性从11—12岁至17—18岁,男性平均晚2年左右。随着生殖系统的发育和第二性征的出现,男、女身体形态发生了显著变化,最后形成成熟的男、女性个体。

青春期身体成分 身体成分是指瘦体重和体脂两部分,包括肌肉与骨骼。

瘦体重 随着年龄的增长,青春期瘦体重明显增加,性别差异显著。男孩瘦体重增长迅速,持续时间长,20岁时达最高值。女孩则相对增长较慢,持续时间短,18岁以后停止增加。瘦体重中占最大比例的肌肉在青春期重量明显增加,男孩尤其显著。肌肉重量的增加直接影响到瘦体重的增加。当身高突增时(女11—13岁、男13—15岁),主要表现为肌肉长度的增

加，而当身高增长减慢（女13—15岁、男16—17岁）时，主要表现为肌纤维增粗，横截面积加大。青春期肌肉成分也在不断变化，水分逐渐减少，蛋白质和无机盐含量增加，肌肉变得坚实有力。

骨骼是瘦体重中的另一重要成分。青春期随身高的增长，骨骼加长、增粗、变大，骨内无机盐（钙、磷）不断沉积，骨骼重量明显增加，骨质也越来越坚硬。随着骨骼钙沉积增多，总体钙含量也增加，总体钙含量上性别差异与身高有关。一名身高179cm的男子较159cm的女子多含钙400g。青年人的身高平均每增高1cm需钙20g。

体脂　利用X线摄片对儿童皮下脂肪厚度的测量证实，青春早期男、女体脂含量均有增加。但随着青春期的进程，男孩停止积累脂肪，甚至出现暂时下降；女孩却持续增加。虽然男、女孩含脂肪细胞的数目在1—13岁之间均增加5倍左右，而实际上女孩胖得多，其原因为女孩每个细胞中所含脂肪量较多，因而总体脂量也较多。体脂的性别差异与瘦体重的差异相反，是由于青春期的内分泌变化所致。

青春期发育的各阶段　男孩青春发育期开始的第一个指征是睾丸的增大，临床上分为五个时期：

第Ⅰ期　为青春期前，约在9岁，第一、二性征发育不明显。

第Ⅱ期　约9—12岁，睾丸的支持细胞、间质细胞的数目稍有增加，故睾丸开始增大，阴囊皮肤微红，皱折增多，有短而稀少的阴毛生长，稍有着色，此时血中促卵泡激素（FSH）已开始升高。

第Ⅲ期　12—15岁，睾丸进一步增大，阴茎增长、变粗，阴毛黑而粗和呈卷曲状，生长分布到耻骨联合。上唇部分已开始生长胡须，有稀少腋毛生长，声音开始变化，四肢和躯干肌肉发达壮健，脸和背部皮脂腺分泌活跃，常出现痤疮，血中FSH进一步升高，黄体生成素（LH）有脉冲式释放，睾酮也开始明显地增多。

第Ⅳ期　15—16岁，阴茎勃起时平均长度已达15cm，睾丸更进一步增大，阴囊皮肤变暗黑色，阴毛已分布到腹中线，呈男性盾式分布。射精时精液中含有成熟精子，精液量增加。声音爆破深沉，肌肉发达有力，生长已达高峰。血中FSH、LH和睾酮的含量已接近男性成年人水平。

第Ⅴ期　16—20岁，为性成熟期，外表和成年男性相似，阴毛平均长3.8—5cm，其分布范围可扩张到脐和大腿内侧面，血中FSH、LH和睾酮已达到成年男性水平。

女孩从月经初潮到性器官发育成熟的时期为青春期。第一次来月经称为月经初潮。初潮的年龄平均为13—15岁，但也有早在10岁或迟到18岁的。初潮年龄的迟早与气候、营养、遗传及生后条件等因素有关。因为卵巢功能尚不健全，月经周期不一定十分规律，初潮半年到一年左右后方有排卵性月经。但黄体期常较短，表示黄体不足。一般从青春期开始到完全成熟时期需4—5年。女性青春发育期可分为三期：

青春前期　指女性月经初潮前的生长发育激烈增长（突增）阶段，一般持续2—3年。

青春中期　指第二性征发育后的3—4年。此期以性征发育为特点，同时出现月经。

青春后期　指第二性征已发育，如成人到体格发育停止这一阶段，一般持续3年。

女性生殖器官的发育和第二性征的发育　女性生殖器官分内、外两部分。内生殖器官包括卵巢、阴道、子宫及输卵管；外生殖器包括阴阜、大小阴唇、阴蒂、前庭及会阴。随着卵巢的发育与激素的产生，所有的生殖器官都有不同程度的变化。外生殖器从幼稚型变为成人型。阴阜隆起，阴毛开始出现，大阴唇变肥厚，小阴唇变大且有色素沉着。阴道长度与宽度均增加，阴道粘膜增厚且软化，阴道上皮层增厚，上皮细胞内有糖原，阴道内存有阴道杆菌，分解糖原而使阴道分泌物呈酸性。子宫增大，尤其是子宫体明显增大，宫颈仅是子宫全长的1/3。输卵管变粗。卵巢明显增大成扁卵圆形，皮质内有发育程度不同的卵泡，卵巢表面高低不平。在卵泡成熟和黄体成长的过程中，不断分泌雌激素、孕激素及少量雄激素，使内、外生殖器官迅速发育。子宫内膜出现周期性变化而有月经来潮。卵巢发育成熟后，开始周期性排卵。

第二性征是指除生殖器官以外，女性所特有的征象。在青春期，乳房发育及逐渐丰满、隆起，乳头长大，骨盆更加宽大、骨盆横径的发育大于前后径的发育；胸、肩、臀部皮下脂肪积聚，阴毛、腋毛出现，构成了妇女特有的体态。

乳房的发育可分五期：①Ⅰ期：从出生到青春期开始乳房未发育。②Ⅱ期：蓓蕾期，乳房和乳头隆起如小丘状，乳晕增大，是青春期乳房发育的第一个象征。③Ⅲ期：乳房和乳晕进一步增大，隆起的圆形轮廓似小型成年乳房。④Ⅳ期：乳晕和乳头进一步增大，并在乳房上形成一个继发的丘状突起。⑤Ⅴ期：典型的成年期，具有光滑的圆形轮廓，丘状突起消失。乳房发育可早在8岁，多数在13岁以后开始。阴毛出现年龄多数与乳房开始发育相似，有的出现较晚。腋毛通常在乳房发育第Ⅲ、Ⅳ期才出现。

青春期生长发育突增开始常早于其他发育指标。极少数女孩月经初潮发生于身高突增高峰之前，一般月经初潮后身高增长值显著下降。

青春期内分泌　青春期的机体形态、功能发育和性发育，都受内分泌影响，中枢神经系统又对内分泌系统起着调节作用。婴幼儿和儿童时期内分泌变化很少，男女都分泌同等少量的性激素，这些性激素引起负反馈作用，抑制下丘脑促性腺激素释放激素的分泌。

青春前期或初期各种激素的水平比童年期增加迅速，促使生长突增及第二性征出现。青春期的开始是由于下丘脑细胞对性激素的敏感性降低，循环中的少量性激素失去对下丘脑的抑制作用，致下丘脑促性腺激素分泌量增加。卵巢或睾丸在促性腺激素的作用下除发生形态上的增长外，分泌性激素水平也相应提高，重新调整下丘脑－垂体－性腺反馈系统达较高的水平。

在青春期，下丘脑和垂体前叶迅速发育，并分泌和成人几乎相同的激素。在这些激素的作用下，促进儿童身高、体重、身体各部的发育，也刺激性器官及肾上腺、甲状腺的生长与发育。卵巢、睾丸及肾上腺皮质分泌相应的性激素。卵巢主要分泌雌激素、孕激素及少量雄激素；睾丸分泌雄激素（主要为睾丸酮）及少量雌激素（雌二醇、雌酮）。肾上腺皮质除分泌肾上腺皮质激素外，在青春期受促性腺激素的影响产生雄激素类的量增加，同时阴毛初现，这种情况称为"肾上腺皮质功能初现（adrenarche）"，雄激素和生长激素相互协作，促成了青春期生长突增。其中睾丸酮具有很强的蛋白合成作用，可导致生长和骨发育加速。雄激素还促进男孩阴茎、睾丸、前列腺、阴毛、腋毛、体毛、胡须等性器官和第二性征发育并产生遗精，促进肌肉和肌力的增长及肌细胞的增加。一般6—10岁男孩血浆睾丸酮无明显变化，10—17岁期间可猛增20倍，达到成人水平。雌激素则主要促进子宫、阴道、小阴唇及乳房的发育，促使月经周期形成，并影响脂肪的沉积。血浆雌二醇和雌酮水平在整个儿童期都是低的，当乳房开始发育时逐步增长，血浆雌二醇水平与年龄、骨骼生长、女性青春期发育均有一定相关关系。尿内排泄的雌酮、雌二醇、雌三醇随年龄和性成熟而增加。

青春期促甲状腺素分泌增加，加速碘泵的活动，促使甲状腺摄取更多的碘，以合成甲状腺素。甲状腺素促进组织的分化和成熟，尤其对神经系统和性腺影响更大，是生长和发育的一个重要因素。垂体的生长激素是促进生长的主要因素，其生成、分泌和发挥作用又受甲状腺素的影响，在以上多种激素的协同作用下，引起了青春期一系列生长发育特征的出现。在青春期后期这些激素对下丘脑及垂体又起负反馈作用，使身高、体重的增长缓慢下来，最后达到停止阶段。

为了保护青少年身心健康，对正处于青春期的少年，需特别加以关心，一般可采取以下措施：① 开展健康教育，适时传授性卫生知识。② 开设青春期咨询门诊。③ 加强医学教育中有关青春期的课程。

更年期

更年期是指从生育旺盛与性活动正常时期进入老年的一个过渡时期。女性45岁以后，男性50岁以后，由于下丘脑、垂体功能的改变，性腺结构与功能出现由盛到衰的过程，在女性出现月经周期的紊乱，在男性可以有性功能的减退，并出现精神、神经等一系列症状，称为更年期综合征。

男性更年期 男性更年期是一个渐进性的漫长的演变过程，个体差异很大，相当一部分人可不意识到它的存在而不知不觉已进入老年期，因此并不体会到男子更年期综合征。

睾丸的变化 有人认为自40岁以后的睾丸的重量就缓慢下降，50岁以后睾丸体积逐渐缩小，60岁后更加明显，70岁相当于11—12岁男孩睾丸的大小。在组织结构上，成人生精小管占66%，间质细胞占12%，其余为间质组织。50岁以后睾丸生精小管开始萎缩，70岁时明显缩小，精子发生能力下降。50—70岁约有1/3生精小管不能产生精子。男性在这方面的个体差异十分明显，有些男性即使到了很高年龄，睾丸大小仍然正常。

性激素的变化 50—60岁男子尿中的男性激素是青年时期的1/2，到60—70岁时其活性减至青年期的1/3。此外，精索静脉中与男性激素有关的酶系统活性下降，其原因可能是睾丸精索动脉硬化，氧供应不足。

男性更年期的性激素活性降低可能是由于下丘脑或垂体水平上促性腺激素的分泌障碍，表现为LH及T值均比较低。但是LH及T值也可能由于睾丸激素的降低，产生代偿性的升高，表现为LH值较高，而T值在正常水平，有的睾丸功能的减退不能为垂体促性腺激素所代偿，表现为LH值正常，T值低下。

男性更年期综合征的临床表现 症状分为三大类：一是精神、神经系统症状，二是循环系统和全身症状，三是性功能和生殖器官等方面的症状。其中以第三类症状最为重要，表现为性功能减弱，自感有阳痿、性欲降低与淡漠，勃起硬度减弱或不能勃起，性交次数明显减少，射精强度减弱或不射精，这种性功能减弱，有生理功能方面的原因，也有精神心理方面的原因。男子如有良好的心理状态，即使过了70岁，仍可有良好的性功能，并保持一定的性活动，这对健康、特别是维持一定的活力是有益的。

男性更年期综合征的诊断主要是根据主诉及症状。尿中促性腺激素上升，但上升比较缓慢，个体差异很大，睾丸活检可判断睾丸变性退化的程度，但做睾丸活检诊断男性更年期综合征并不切实可行。治疗可给予适当的雄激素。更主要的是加强体质和心理的自我调节。

妇女更年期 目前国际公认的更年期自41岁开始，可持续20年或20余年，分为绝经前期，绝经期与绝经后期三个阶段。

绝经前期 此时月经尚未停止，卵巢功能已开始衰退，卵巢中还有一些卵泡在发育，却不能达到成熟的

阶段或达到不够成熟的阶段，它们还能分泌一定量的雌激素，偶然也会出现排卵与不健全的黄体，大多数是属于无排卵的月经周期，所以也常常没有黄体形成。

绝经期 即月经停止的时期。一般认为月经停止一年才能算绝经，卵巢内分泌尚未全部丧失。绝经的年龄，一般认为50岁左右。因为卵巢功能的衰退是逐步发展的，在绝经前约10年左右，虽然仍有正常月经周期，但内分泌系统已开始有变化。

绝经后期 即从月经停止开始，卵巢内分泌功能渐渐衰萎，进入老年期。

下丘脑－垂体－卵巢性腺轴的变化 在月经周期的调节中，下丘脑、垂体与卵巢之间存在着正负反馈作用，负反馈作用即当卵巢分泌的雌激素达到一定的水平时，可以抑制垂体分泌促卵泡激素(FSH)和下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH)，血中促性腺激素的水平与卵巢分泌的雌激素一样，是呈周期性的升降变化。绝经前卵巢衰老首先表现为卵巢组织对垂体促性腺激素的感应性降低，卵泡需要在高水平的促性腺激素作用下，方能逐步发育并排卵。在绝经后，卵泡对促性腺激素的刺激不敏感，所以产生雌激素减少，这种少量的雌激素也就不足以对下丘脑发挥负反馈作用，因此垂体分泌大量的促性腺激素，但是卵巢仍不能维持正常的激素分泌关系。所以血中促性腺激素量增加。

有人报告测定了月经周期尚正常但年龄已为46—56岁的妇女血清中E_2、FSH和LH的含量。结果发现，这些妇女血浆中E_2的含量较青年妇女的水平低，而FSH的水平却较高，LH的变动不明显。所以E_2水平降低和FSH水平升高是接近绝经的一个信号。

卵巢的变化 (1) 卵泡数目的变化：卵巢中的卵泡数，在妇女整个生命中是持续性下降的。3个月的胎儿可达600万—700万个，出生时仅存75万个。卵泡含有卵母细胞，11—17岁时，相当于月经初潮阶段，卵巢中仅留下30万—40万个原始卵泡，以后每月仅1个成熟卵泡排出，而成熟于不同阶段的一批批卵泡闭锁，卵母细胞也即死亡一批，直至绝经前期，约45岁左右，卵泡数仅存几百个。

(2) 卵巢形态的变化：绝经后卵巢体积缩小，仅为成熟期卵巢大小的1/3，排卵停止，皮质变薄，可见剩余的闭锁卵泡与少数老化的原始卵泡。在绝经开始的几年中，偶然还能在卵泡中见到卵子。约在绝经4—5年后，卵巢内已无残留的卵泡，卵巢表面上皮为单层扁平细胞，皮质内为白色结缔组织(白体)和少量无活性的梭形细胞，但间质中酶的活动依然存在，且具有一定的功能，可持续多年，以后卵巢门与髓质部的血管硬化，随之发生玻璃样变性，血供减少。卵泡颗粒细胞与卵泡膜上特异性受体减少，对垂体分泌的促性腺激素敏感性减弱或不起反应。

妇女更年期综合征的症状 主要包括三方面。

(1) 与内分泌系统有关的症状：如月经紊乱，阵发性潮热，外阴及阴道萎缩，膀胱及尿道症状(如萎缩性膀胱炎、尿道炎、尿道口外翻、尿路感染、膀胱无张力及尿失禁)；子宫及阴道脱垂；皮肤萎缩性变化，骨质疏松及心血管变化(血管舒缩功能失调)等。

(2) 与家庭和社会环境变化有关的症状：如心情不愉快、忧虑，多愁、多疑等。

(3) 个性特点与精神因素引起的症状：如心悸、头晕、头痛、易激动、失眠、多虑、抑郁等，有时喜怒无常，状似精神异常。大约75%—85%的更年期的妇女患有更年期综合征的某些症状，但由于症状轻重不同，只有15%的人因症状严重而就医。

妇女更年期综合征的诊断主要根据患者的症状，结合血中激素测定如FSH的升高及雌二醇的降低来判断，但必须排除器质性疾病。治疗可应用少量雌激素如雌二醇药物。另外需普及医学知识，使更年期妇女保持心理健康，增强体质，安度更年期。

老年期

人体的衰老是生命发展的自然规律。老年学认为45岁是生命的分界时期。在45岁以前是发育成熟时期，45岁以后就开始进入衰老时期，而65岁以后就明确地进入老年了。从世界范围来说，为了在国际间进行对比，对老年期的起点年龄又需要有一个大致统一的标准。为此联合国作出规定：凡年满60岁以上的人，方可称为老年人。中国按联合国有关规定，确认年满60岁者为老年人。

衰老是指细胞在形态、生理和生化功能等方面出现不可逆的衰退性变化。衰老的生物基础包括细胞衰老和细胞间质衰老。衰老的过程，发生在各个系统及器官，最终导致细胞及整个机体的死亡。寿命存在着个体差异，排除疾病因素外，它反映衰老的速度不同，与遗传、环境(如有无环境污染)等都有关系。

呼吸系统的衰老 进入老年期后呼吸道粘膜萎缩，粘膜腺退化，分泌水分和粘液功能下降，上皮细胞的纤毛部分粘连和排列紊乱。肺组织弹性减弱，肺泡张力减低而肺泡扩大，肺泡壁变薄以及肺泡壁融合，致使肺泡数量减少而容积增大，肺功能储备能力降低。肺血管内膜增生，管壁变厚，肺循环容易发生障碍，影响气体交换。同时，老年人的喉软骨及气管、肋软骨钙化及骨化，胸廓僵硬度增大。并由于老年人喉反射减退，呼吸肌力量减弱，影响正常的咳嗽反射。另外老年人的呼吸防御功能退化，肺内吞噬细胞系统功能衰退，局部免疫球蛋白A减少，使肺部容易感染。

神经系统的衰老 包括大脑、脊髓及其发出的周围神经都有衰老变化。在衰老过程中，神经细胞数随年龄的增加而逐渐减少，而神经细胞内的脂褐素则随

年龄的增加而增加。大脑逐渐萎缩,重量减轻;硬脑膜变厚,蛛网膜逐渐胶原纤维化和钙化。

周围神经发生变性及胶原纤维增生。神经传导速度减慢。神经递质的合成与代谢也有改变,如乙酰胆碱合成减少,胆碱乙酰化酶活力减弱,乙酰胆碱的分解速度减慢,胆碱酯酶活力下降。儿茶酚胺的转换、前体的转变和贮存都降低,由于上述的变化以及脑的血供减少,神经系统的功能降低。因此,老年人感觉、运动及思维等功能都明显降低。

心血管系统的衰老 随着年龄的增加,心肌细胞数逐渐减少,心肌间的胶原纤维量逐渐增多和弹性纤维变性,窦房结中起搏细胞数逐渐减少,心房及右心室中脂肪组织沉积逐渐增多,心脏瓣膜的硬度逐渐增加并有钙盐沉着。心肌细胞中脂褐素蓄积量逐渐增加,心内膜逐渐增厚,供应心肌营养的冠状动脉内腔逐渐增大,循环时间延长和血流量减少。

生殖系统的衰老 男性生殖系统的衰老性改变主要有:①产生精子的生精小管周围的基膜与固有膜的胶原纤维增生,使生精小管的纤维化逐渐加重,从而使精子的产生逐渐减少,直至最后丧失生精能力。据研究:男子从50岁左右开始,精子形成逐渐减少,但即使到90多岁,仍有一些人的睾丸中可以找到少量精子。因此,男子究竟在多大年龄完全丧失生殖能力,尚难以确定。②产生男性激素(睾丸酮)的间质细胞的数量逐渐减少,使睾丸酮的分泌量逐渐减少,因而导致性功能的降低。据一些学者的研究,男子表现完全阳痿的百分比为:60岁左右为18%,70岁左右为27%,75岁左右为55%,80岁左右为75%。此外前列腺在年老时逐渐增大,一般从50岁左右开始,其中有一部分人可发展至前列腺肥大症。

女性生殖系统在衰老过程中,卵巢中胶原纤维逐渐增生,使卵巢的硬度逐渐增加,老年卵巢切面可见明显纤维化。卵巢的重量逐渐减少,雌激素的产生也逐渐减少。绝经后雌激素的产生降至很低的水平,使性要求明显降低。据有些学者的调查研究报告,女性在绝经后丧失性兴趣的百分比分别为:60—65岁组为61%,66—71岁组为73%。此外,在绝经后,阴道粘膜变薄失去弹性,分泌物减少,容易患老年性阴道炎。由于雌激素的减少,生殖器官包括子宫、子宫颈、阴道、输卵管及卵巢逐渐萎缩。

在衰老过程中,其他系统也有结构与生理功能的改变,如消化系统、造血系统、运动系统、皮肤与毛发、泌尿系统、免疫系统及内分泌系统等。

组织结构与化学组成

人体的组织结构

人体由各种器官和系统组成，而各器官是由不同的组织和细胞所组成，通过神经体液的调节，实现各器官与系统的相互关系，保证人的整体。细胞(见“细胞”条)是构成一切生物体的基本形态结构、生理功能和发育分化等生命现象的基本单位。自1665年Robert Hooke发现“细胞”及1838年Schleiden、1839年Schwann提出细胞学说，与当今对细胞的认识已有很大的不同，即从光学显微镜下描述为主的形态学发展为形态结合功能综合水平的认识。由于最近新技术不断涌现，对细胞研究不断深入，把细胞生命活动的整体水平、亚细胞水平和分子水平有机地结合在一起，以动态和量变观点来探讨细胞在分化、分裂、生长、发育、遗传、变异、衰老、死亡等过程中的各种规律，以及它们与内外环境的相互关系。构成细胞的生命物质系统称为原生质，细胞膜、细胞质、细胞核都是原生质的特化部分。细胞的形状因不同细胞类型及不同的功能而有很大的差别。

组织由细胞与细胞外基质共同组成，构成器官的基本成分。组织主要有四种，即上皮组织、结缔组织、肌组织和神经组织，称基本组织。组织曾被认为是由起源相同，结构类似，共同行使其功能的细胞组成。但从现代发展来看，发现同一组织中细胞来源不同，细胞的结构和功能也有很大差异，如结缔组织的细胞种类及其功能差异很大；上皮组织中细胞的来源有外胚层的、中胚层的和内胚层的，所以组织分类的观点不够严密与正确。四大基本组织分类仅是一种归纳概括的相对含义。细胞外基质包括纤维和基质两部分，纤维有一定的形态结构，可分为三种，即胶原纤维、弹性纤维和网状纤维。基质是无定形的胶状物质，主要是蛋白聚糖、糖蛋白。各种组织的结构和功能差异，主要取决于组成它们的细胞不同，同时也与细胞外基质的含量、分布和类型的不同有关。细胞外基质对细胞的粘着、分化、运动和代谢等功能起着十分重要的作用。细胞外基质成分的改变和病理变化对细胞有一定影响，某些病理过程如肿瘤转移、胶原病、老年病、心血管病等，均与细胞外基质病变有关(见“细胞外基质”条)。

几种不同的组织结合在一起构成具有一定形态和功能的结构称器官，例如胃、肝、肺、肾、皮肤、心等。

许多在结构和功能相同，或有密切联系的器官结合在一起，共同执行某种特定的生理活动即构成系统。如心脏、动脉、毛细血管、静脉等组成心血管循环系统；口腔、咽、食管、胃、小肠、大肠、肛门以及唾液腺、肝、胰等组成消化系统；鼻、鼻咽、喉、气管、支气管、肺等组成呼吸系统。

人体化学组成

人体各组织是由各种化学元素形成的各种化合物所组成的。

人体元素组成 根据已有分析，人体中所含元素近30种。然而，人体各组织中含量最多的是水及各种有机化合物。因此，其元素组成以H、O、C、N最多(表1)。

表1 正常人体元素组成

元　　素	占体重(%)	占原子总数(%)
氢 (H)	10	63
氧 (O)	65	25.5
碳 (C)	18	9.5
氮 (N)	3	1.4
钙 (Ca)	2	0.31
磷 (P)	1.1	0.22
钾 (K)	0.35	0.06
硫 (S)	0.25	0.05
钠 (Na)	0.15	0.03
氯 (Cl)	0.15	0.03
镁 (Mg)	微量	0.01
微量元素	微量	微量

人体化合物组成 组成人体的主要化合物有蛋白质、脂类、糖类及无机盐几个大类，而以水的含量最多(表2)。

表2 人体的主要物质组成

组　　分	占体重(%)
蛋白质	15—18(包括核酸)
脂　类	10—15
糖　类	1—2
无机盐	3—4
水　分	55—67

从分子水平看，人体组成非常复杂。目前估计人体中蛋白质分子大约不下十万种，那么相应的核糖核酸也就相当多了。脱氧核糖核酸一般以每个染色体为1分子计，虽然数目不多，但结构复杂，构象随细胞周期及转录情况而变。其他脂类及糖类也种类甚多，加上糖与脂结合形成的糖脂，糖与蛋白质联接形成的糖蛋白，以及脂与蛋白质联接形成的各种脂蛋白，也相应增加其复杂性。代谢过程中，它们还会产生各种小分子的中间代谢产物，至少也有数千种。即使是无机盐，特别是其中的微量元素，多数与多种蛋白质结合而存在，发挥各种特有的作用，对维持生命现象起了重要的作用。显然，人体的功能复杂性与其物质组成的复杂

性是密切相关的。这首先表现在各组织的物质组成中，不仅在蛋白质的种类上有很大的质的差异，即使各物质的组成数量也相差不少(表 3)。

表 3　成人各重要组织的主要物质组成(%)

组织	占体重(%)	蛋白质	脂类	糖类	无机盐	水分
肌肉	40	22	7	微量	1.0	70
骨骼	18	20	25	微量	26.0	28
血液	8	20	<1	微量	微量	79
皮肤	6	27	14	微量	0.6	57
神经组织	3	12	12	微量	微量	75
肝	2.5	22	3	变异多	1.4	71
心脏	0.5	17	16	微量	0.6	63
脂肪组织	11	6	72	微量	微量	23
全人体	100	18	18	微量	4	59

在各组织中正是表中所述的各种物质进行超分子的聚合，形成各种生物膜结构，装配成各种亚细胞结构，再形成细胞；细胞集合成分化的组织及器官，通过神经－体液中信息分子的联系、构通与调控，完成了生命的整体。因此，机体的特征最终决定于其化学组成分子的结构与功能。

水

生命起源于水的介质中，因此水成为细胞的主要成分。各种关系到生命基础的物质，如蛋白质、核酸、膜脂质及多糖等均以水作为其重要环境而发生，并在水的环境中完成各种代谢及生命活动，故水有极其重要的生物学意义。成人体内平均含水量约 55%—67%，而细胞原生质中含水量可达 70%—90%。

水的存在形式　水的结构为 H_2O，两个 H 以 104.5°夹角与 O 相结合，具有极性，故水分子之间可通过氢键而互相结合。在液态水中，水分子之间距离稍大于冰中，可在 0.45—0.70nm 间波动，平均每个水分子可与邻近 4 个水分子结合，但由于不停的分子运动，分子之间形成的网状结构因氢键扭曲而不断变动，以致液态水呈现不规则的网状排列，并快速进行着破坏与重组。此种结构正是水在生命过程中发挥重要作用的基础。

细胞内除了上述液态水的游离状态外，通过氢键，水还能与蛋白质等结合，称为结合水，此种水是维持蛋白质构象的基础。游离水则可参与多种代谢反应形成各种有机物质，或溶解一些盐类，当然代谢过程中也可产生一些水分子。无论是参与代谢的水、游离水或是结合水之间均可相互转变而处于动态平衡。

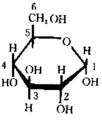
水的功能　根据水分子的结构特征，在生命过程中起着无可代替的功能：①水是良好的中性溶剂，各种离子及极性物质均易溶于水。这是由于水有很高的介电常数，通过其极性可以与相反电荷的离子结合，使离子水化而盐类解离。②纯水为中性液体，但水分子具有解离成 H^+ 及 OH^- 的倾向。在 25℃时，其解离常数 $K_w=[H^+]\cdot[OH^-]=10^{-14}(mol/L)^2$，体温 37℃时虽稍高，一般仍以此计算，这是酸碱平衡中计算 pH 的基础。中性时，$[H^+]=[OH^-]$，则 $K_w=[H^+]^2=10^{-14}$，$[H^+]=10^{-7}$，以负对数作为 pH 值，故纯水 pH = 7。③水保证了一些生物大分子如蛋白质等的正确构象，因而维持了生物大分子的功能。④水参与物质代谢过程，如水解、水化等化学过程外，更是体内大多数代谢反应的良好介质。⑤水有较高的比热，需要较多热量才能使温度升高，水又易流通，故对维持细胞内温度恒定也起了一定的作用。

糖类

糖类是含有多羟基的醛类或多羟基的酮类化合物，其分子经验式通常以 $C_n(H_2O)_n$ 表示，故旧称“碳水化合物”，此意义不确切，因糖类不是由碳与水化合而成的，乃属习惯称呼。糖类在自然界分布广泛，是各种生物体的重要组成成分。糖类在人和动物组织中普遍存在，作为体内的主要能源物质及重要的构筑材料，虽然人体组织含糖量通常不超过干重的 2%，但是食物中糖含量可达 70%以上，以利于在体内氧化供能；作为体内构筑材料的糖类，则常常是与蛋白质或脂类结合的复合糖类，在各种细胞结构中发挥其特有的生物学功能。

单糖　根据糖的水解情况，凡不能被水解为更小分子的糖，称为单糖。单糖又可根据分子中碳原子数分为丙糖、丁糖、戊糖及己糖等。重要的戊糖如核糖及脱氧核糖；重要的己糖如葡萄糖、果糖、半乳糖及甘露糖等。

体内主要的游离单糖是葡萄糖，所谓血糖即指血中葡萄糖而言，可供各组织能量消耗的需要。葡萄糖为 D 型己醛糖。结构式常写成左列环式：其中 1 位上醛基与 5 位碳原子上羟基已缩合脱水成环氧形式的半缩醛，以致随 1 位上羟基构型的不同又可分为 α 及 β－D－葡萄糖两种，上述结构式为 α－D－葡萄糖。



食物中淀粉消化成葡萄糖后吸收入体内，平均达到每小时 1g/kg 体重，成为血中葡萄糖的主要来源，故食后 30—60min 血糖可升高；肝脏储存的糖原也可及时降解为葡萄糖，以维持血糖浓度的恒定[4—5mmol/L(70—90mg/dl)]。

寡糖　凡能水解成少数(2—10 个)单糖分子的

糖，均称为寡糖。按照水解后所产生的单糖分子的数目，有双糖、三糖等。其中常见的双糖有蔗糖、乳糖及麦芽糖，但人体内除乳汁中分泌出乳糖外，很少出现其他双糖。乳糖是由一分子葡萄糖和一分子半乳糖缩合失水而形成的双糖。人乳含乳糖5%—7%；牛乳含乳糖4%。麦芽糖是糖原或淀粉在消化道内水解的中间产物，由二分子葡萄糖缩合而成。

在糖蛋白及糖脂中所结合的糖也常常是各种类型的寡糖，长短不一，单链或分支。虽然有一些糖链仅由一个或二个单糖组成，但是大多是由十数个单糖或单糖衍生物组成的寡糖链，当然有的也含更大的糖链，称其为多糖。

多糖 凡能水解为更多单糖分子（>10个）的糖，称为多糖。其实寡糖与多糖之间并没有严格的界限，因为分子量较高的寡糖与分子量较低的多糖之间，性质上是类似的。人体内主要的多糖是糖原，它是糖在体内的储存形式，由大量葡萄糖按α-1,4-糖苷键缩合脱水，或寡糖链再以α-1,6-糖苷键缩合脱水而使各糖链相连接，形成带有无数分支的大分子多糖。结构上颇似支链淀粉，故又称“动物淀粉”。但是在支链淀粉中，每一分支的平均长度为24—30个葡萄糖残基，而糖原中每一分支的长度仅相当于12—18个葡萄糖残基，故与碘作用时，淀粉呈蓝色或紫色，而糖原则呈红褐色。由于糖原是糖在各组织的储存形式，其分子量也随体内糖的储量而有所差别，甚至同一细胞中，分子大小也不同，通常在100万—1 000万之间，甚至有达9亿者。各组织中糖原含量也相差甚大，虽然绝大多数组织都能利用血中葡萄糖转运入细胞来合成糖原，但是其合成能力则大不相同。肝脏是体内糖原含量最丰富的器官，可占肝湿重6%，乃至更高，这是由于肝细胞不仅能从葡萄糖合成糖原，还可利用一些非糖物质如乳酸、氨基酸或甘油等来合成糖原（糖异生作用）。肝中糖原储量丰富与其维持血糖浓度的功能有密切关系。肝功能障碍严重时，糖原储存受到影响，则会导致血糖水平的异常。在大多数其他组织中，糖原主要作为细胞本身所需能量的储备。因此，耗能多的组织（如肌肉）中含量相应丰富，占湿重0.7%；锻炼较好的肌肉中糖原储存也较多；而一般耗能少的组织（如结缔组织）则糖原含量少；脑中储存空间不足，糖原含量也甚少；成熟的红细胞中甚至无糖原储存。

多糖还可以由不同类型的单糖缩合而成，人体内重要的是各种单糖的衍生物缩合脱水而形成的杂多糖，作为组织或细胞构筑材料的多糖，往往属于此种类型，如糖胺聚糖。

单糖的重要衍生物 有以下几种：

糖醇 单糖中的醛基或酮基还原为醇则形成糖醇，如甘油及山梨醇，前者参与脂肪及磷脂的合成，后者在体内由葡萄糖还原而生成，并可进一步氧化成果糖，再进一步代谢。糖尿病时组织中可产生较多山梨醇，山梨醇亲水作用强，过多时可使细胞肿胀，或许是神经细胞等病变的原因之一。

糖醛酸 单糖的伯醇基氧化成羧基则生成糖醛酸，常见的有葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等，它们主要参与组成各种糖胺聚糖。

氨基糖 单糖中的羟基为氨基所取代而形成。葡萄糖、半乳糖等己糖在体内可转变氨基糖，如氨基葡萄糖、氨基半乳糖等，甚至还可在氨基上进一步乙酰化，形成N-乙酰氨基葡萄糖或N-乙酰氨基半乳糖，参与糖胺聚糖的组成。许多酸性糖蛋白中就以此种糖胺聚糖为主要的糖结构，在骨、软骨等结缔组织中普遍存在。其他糖蛋白及糖脂的糖链结构也常含有此类氨基糖成分。

糖胺聚糖及蛋白聚糖 通常由氨基己糖及己糖醛酸通过不同的糖苷键连结而形成的大分子长链杂多糖，最初系从牛眼玻璃体及脐带等粘液性组织中提取出来，故旧称粘多糖。由于分子中含糖醛酸，而且大多在分子内还连接上硫酸基团，故呈酸性，又称酸性粘多糖。

体内的糖胺聚糖很少游离存在，常与蛋白质结合形成蛋白聚糖，旧称粘蛋白。分布十分广泛，如软骨、骨、血管、角膜基质，甚至各种细胞膜表面都含有丰富的糖胺聚糖或其结合形式蛋白聚糖。

人体中常见的糖胺聚糖根据其单糖衍生物的组成有7种，结构及分布大致如下页表。

糖胺聚糖及蛋白聚糖在体内的功能十分复杂，甚至在不同的组织中还有各种特殊功能。在细胞基质中具有粘着细胞形成组织或器官的作用，维持细胞外环境，电解质及水含量的平衡，也影响着代谢物进出细胞，因而能调节细胞的代谢及功能。在各种体液中具有润滑关节、维持血凝、清除血脂等作用。在各组织中如结缔组织胶原的合成、肾脏中尿的浓缩、眼球中眼压的维持、角膜的透明度、神经组织中神经递质的储存及释放等。甚至在防止细菌感染、炎症过程及创伤修复过程中，糖胺聚糖也会发生相应的变化，以调节机体的功能。

糖蛋白 由单糖、寡糖，或多种糖衍生物形成的杂多糖可以与蛋白质中的丝氨酸（或苏氨酸）的羟基或天冬酰胺的末端氨基共价结合而形成糖蛋白。现知糖蛋白分布广泛，如血浆中几乎除白蛋白及前白蛋白外，均为糖蛋白，但各种糖蛋白中糖链的链长及分支情况大小不一，一般由1—15个糖基组成，种类繁多，甚至一分子蛋白质上存在糖链的数目也相差很远，有的仅有一条糖链，有的可达数百，因此糖蛋白糖含量的百分率也相差很大。曾经将糖含量低于4%者称为糖蛋白，大于4%者则称为蛋白聚糖，实际上许多糖蛋白的糖含量也可大于4%，如免疫球蛋白M、人促性腺激素中

常见的糖胺聚糖

糖胺聚糖	糖单位		分子量	主要分布部位
	糖醛酸	氨基糖		
透明质酸	D-葡糖醛酸	N-乙酰氨基葡糖	$(1—5)\times10^6$	结缔组织基质、玻璃体液、关节液、脐带
4-硫酸软骨素D	D-葡糖醛酸	4-硫酸-N-乙酰氨基半乳糖	$(2—5)\times10^4$	骨、软骨、皮肤、血管
6-硫酸软骨素D	D-葡糖醛酸	6-硫酸-N-乙酰氨基半乳糖	$(2—5)\times10^4$	软骨、肌腱、脐带
硫酸皮肤素	L-艾杜糖醛酸	4-硫酸-N-乙酰氨基半乳糖	$(2—5)\times10^4$	皮肤、韧带、血管、心瓣膜
硫酸角质素	半乳糖	6-硫酸-N-乙酰氨基葡糖	$(0.5—2)\times10^4$	角膜、软骨
硫酸类肝素	L-艾杜糖醛酸或D-葡糖醛酸	6-硫酸-N-硫酸氨基葡糖或N-乙酰氨基葡糖	$(0.2—1)\times10^4$	肝、肺、血管、细胞表面
肝素	2-硫酸艾杜糖醛酸或D-葡糖醛酸	6-硫酸-N-硫酸氨基葡糖	$(1—2)\times10^4$	肺、肝、皮肤、肥大细胞

就是如此。血型物质也是糖蛋白，其中糖含量可高达85%；肝糖原也与少量蛋白质共价结合，其糖含量则可达99%，故肝糖原实质上也是糖蛋白。

糖蛋白糖基的功能也是多方面的，除了糖基具有稳定、保护蛋白质的功能而外，其复杂的结构是一些糖蛋白的重要识别标志，因此这些糖基往往成为该蛋白质的特异信息载体，在细胞膜外表面可以识别激素、毒素、细菌或病毒而作为受体，也可以识别其他细胞而参与细胞之间的粘附、受精，乃至影响其他细胞的许多功能。

糖蛋白结构中，根据糖链与肽链连接方式，基本上分为N-糖苷键连接(与天冬酰胺连接)与O-糖苷键连接(与丝氨酸连接)两大类型糖链。N-糖苷键连接的糖链一般由N-乙酰氨基葡萄糖及甘露糖组成分支核心，再接上其他N-乙酰氨基葡萄糖、半乳糖、岩藻糖及唾液酸(也属糖的衍生物)等，形成复杂的分支结构。此种结构存在于各种血浆糖蛋白、蛋白质激素、免疫球蛋白、酶及膜蛋白上。

O-糖苷键连接的糖链常见于各种蛋白聚糖，旧称粘蛋白型糖链，血型糖蛋白中也属于此种类型，实际上许多血浆糖蛋白及膜糖蛋白中也有此型糖链。此种糖链结构变化较大，少的仅有一个半乳糖基；多的可由16—18个单糖及糖衍生物组成的分支寡糖链，主要通过半乳糖或N-乙酰氨基半乳糖的醛基连接到丝氨酸的羟基上，再接上其他半乳糖、N-乙酰氨基半乳糖、岩藻糖或唾液酸而成短链或支链的结构状态。

不少的糖蛋白中既有N-型连接的糖链，又有O-型连接的糖链，复杂的糖链数及糖链结构，使得原已十分复杂的蛋白质空间构象变得更为丰富多姿，为各种复杂的生物功能附上了更为细致而多变的结构信息。

脂质

生物组织中，相对难溶于水而易溶于乙醚、氯仿、丙酮等非极性有机溶剂的一些物质，统称为脂质(lipid)，包括脂肪、类脂及其各种衍生物，因此是一些与脂肪酸有实际或潜在关系的物质，功能上差异很大，是食物的重要组成。

根据其化学组成，可将脂质分为三大类：①单脂：是脂肪酸与醇生成的酯。人体内主要是脂肪酸与甘油所生成的脂肪等酰基甘油酯。②复脂：除脂肪酸与醇形成的酯以外，组成中尚有含氮物、磷酸、糖基等成分，如各种磷脂与糖脂。③脂质衍生物：包括一些脂质前体或脂质水解产物，如脂肪酸、类固醇及萜类等。复脂及类固醇、萜类等又统称为类脂。

脂肪即三脂酰甘油，通称甘油三酯，由各种脂肪酸3分子与甘油1分子结合而成，是体内燃料的储存形式，又称真脂。主要存在于脂肪细胞中，其他如肝脏等组织中也普遍存在。脂肪组织中蓄积过多则导致肥胖，肝细胞中蓄积过多则导致脂肪肝。

脂肪酸是直链脂肪烃的单羧基有机酸，体内有少量游离存在。由于分子中碳原子多于10个的脂肪酸不易溶于水，所以所谓游离脂肪酸通常均与蛋白质结合而存在。血浆游离脂肪酸则与血浆白蛋白结合而运输。脂肪中的脂肪酸多数为链长14—20个偶数碳原

子的饱和脂肪酸(不含双键),以16碳的棕榈酸和18碳的硬脂酸最为常见,他们的去饱和产物为棕榈油酸($16:1\Delta^{9}$)及油酸($18:1\Delta^{9}$)为9—10位碳原子之间形成双键,可在人体内生成。但是人体内不能在脂肪酸中更远的碳原子之间形成双键,故不能生成亚油酸($18:2\Delta^{9,12}$)、亚麻酸($18:3\Delta^{9,12,15}$)及花生四烯酸($20:4\Delta^{5,8,11,14}$)等人体内具有重要生理功能的多不饱和脂肪酸,必须由食物中获得供给,故称为营养必需脂肪酸。近年来发现的廿二碳六烯酸($22:6\Delta^{4,7,10,13,16,19}$, DHA)及廿碳五烯酸($20:5\Delta^{5,8,11,14,17}$, EPA)与脑的发育及降低血脂等有关,可从鱼油中获得供给,体内尚可从其他必需脂肪酸转变合成一部分。

磷脂是由脂肪酸及醇形成的酯中结合上磷酸基团及某种含氮化合物而组成。可分两大类,即甘油磷脂及鞘磷脂。

甘油磷脂(glycerophospholipid)由甘油参与其组成。在甘油的1,2位羟基上与脂肪酸结合,第3位羟基与磷酸基结合,为磷脂酸;此磷酸基团再结上含氮物如胆碱、乙醇胺、丝氨酸,乃至不含氮的肌醇,则分别为磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸及磷脂酰肌醇,它们主要分布在各种生物膜中。磷脂属双性物质,带有极性的头与非极性的尾,参与形成生物膜的脂双层,让极性头伸向膜周围的体液,非极性尾则排列于膜内,从而维持了生物膜的稳定脂双层结构。有些磷脂则尚有调节膜内外信息传递的功能,如磷脂酰肌醇。

鞘磷脂(sphingophospholipid)由鞘氨醇(sphingosine)代替甘油参与磷脂组成。是由鞘氨醇的氨基与脂肪酸结合而形成的神经酰胺(ceramide),再在鞘氨醇的羟基上与磷酸胆碱结合,则为神经鞘磷脂,也参与生物膜组成,神经髓鞘中含量丰富。

糖脂(glycolipids)为一大类含糖脂质的总称。人及动物细胞膜上的糖脂主要是在神经酰胺的羟基上再结合上各种糖基而形成的鞘糖脂(glycosphingolipids)。结上葡萄糖或半乳糖基团则为脑苷脂(cerebrosides),属于中性鞘糖脂;更复杂的鞘糖脂极性头部则带有葡萄糖、半乳糖、N－乙酰氨基半乳糖及唾液酸等,则形成各种神经节苷脂(gangliosides),属酸性鞘糖脂。各种鞘糖脂都是双性物质,故也参加细胞膜的组成,鞘糖脂的糖链一般伸向膜外,既可使质膜的刚性(rigidity)增强,其复杂的构象又有识别膜外配体的作用,或是调节着膜上受体的功能,无论是对于细胞间相互作用,调节细胞分化,或是与一些生物因子(如激素、毒素等)结合,使细胞产生相应的生物学效应,都与鞘糖脂,特别是神经节苷脂的结构相关。已经发现,各种细胞癌变,会使细胞表面鞘糖脂发生改变,从而使癌细胞的生物学功能也发生改变。

固醇类化合物在人体中主要是胆固醇,成人体内含量约140g,分布于各组织,神经组织中含量丰富,可占脑的2%,它是生物膜的重要组成。在神经中,它是神经髓鞘的重要成分,对神经冲动的传导具有绝缘作用;在细胞膜中,不仅维持了膜的刚性及流动性,其含量的多少还能影响一些膜酶的活性及膜蛋白的功能。更重要的是胆固醇在体内可代谢生成多种具有重要功能的衍生物:在肝中可降解生成一些胆汁酸,以胆汁酸盐的形式随胆汁排入肠腔,可以促进脂肪及其他脂质的消化与吸收;在肾上腺皮质及性腺中可分别转化为肾上腺皮质激素及各种性激素,以调节各种生理活动,故这些内分泌腺中通常也储存有较多的胆固醇;在皮肤中,胆固醇代谢转化而产生的7－脱氢胆固醇,经紫外线照射则形成维生素D_3,成为体内维生素D的主要来源,维持正常骨的发育。

胆固醇合成过程的中间产物鲨烯也属于脂质,即萜类(terpenes),由多个异戊二烯连接形成。除此而外,人体的重要营养物如维生素A、E、K也都属于萜类。

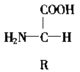
另一类重要的脂质是前列腺素类化合物,除了各种前列腺素外,尚包括更重要的前列环素、血栓烷及一些白三烯(leukotriene),它们都是廿碳多不饱和脂肪酸——花生四烯酸的衍生物,几乎在各种细胞中都能生成,调节着多种细胞功能与代谢,并且与炎症、免疫、过敏、心血管病等重要病理过程密切相关。

蛋白质

蛋白质(protein)是生物体内主要由各种氨基酸通过肽键联接而形成的高分子有机物,生物体的生长、发育、繁殖、遗传等一切生命活动均通过各种蛋白质而体现,是生命现象的主要物质基础。

蛋白质种类繁多,结构各异,主要由于氨基酸组成及排列顺序所致,分子量一般在6000—1000000之间。其元素组成中除碳、氢、氧以外,平均含氮16%,有的还含有其他元素如硫、磷、铁、铜等。这是由于有些蛋白质中,除了氨基酸参与其结构组成外,尚含有一些非氨基酸的成分(称为辅基)参与其组成。通常将单纯由氨基酸组成的蛋白质称为简单蛋白质,如胰岛素、组蛋白、白蛋白等;更多的蛋白质中尚含有辅基,称为结合蛋白质,体内常见的结合蛋白质有核蛋白、脂蛋白、糖蛋白、血红素蛋白、黄素蛋白、金属蛋白等。

根据体内蛋白质的生物合成情况,组成蛋白质的氨基酸主要有20种,一般属L－α－氨基酸,其结构通式如下,带有α－氨基及α－羧基。



L－α－氨基酸

由于R侧链结构的差别而出现各种不同的氨基酸，一般分为四大类：

(1) 非极性氨基酸(括号内为简写符号)：侧链R为非极性。

甘氨酸(甘，Gly，G)、丙氨酸(丙，Ala，A)、缬氨酸(缬，Val，V)、亮氨酸(亮、Leu、L)、异亮氨酸(异亮，Ile，I)、苯丙氨酸(苯，Phe，F)、脯氨酸(脯，Pro，P)。

(2) 极性氨基酸：侧链R具有一定极性。

丝氨酸(丝，Ser，S)、苏氨酸(苏，Thr，T)、酪氨酸(酪，Tyr，Y)、半胱氨酸(半胱，Cys，C)、甲硫氨酸(甲硫，Met，M)、色氨酸(色，Trp，W)、天冬酰胺(天－NH_2，Asn，N)、谷氨酰胺(谷－NH_2，Gln，Q)。

(3) 酸性氨基酸：侧链R带有羧基。

天冬氨酸(天冬，Asp，D)、谷氨酸(谷，Glu，E)。

(4) 碱性氨基酸：侧链R具有碱基。

赖氨酸(赖，Lys，K)、精氨酸(精，Arg，R)、组氨酸(组，His，H)。

在蛋白质分子中，由于蛋白质合成后，氨基酸侧链尚可进一步进行化学修饰，故实际上仍可存在多种其他类型的氨基酸，如脯氨酸及赖氨酸在胶原合成时有些可进行羟基化而形成羟脯氨酸及羟赖氨酸；半胱氨酸常可氧化为胱氨酸；至于加上其他基团而形成的氨基酸就更多了。通过这些修饰，使蛋白质又具有特殊的功能基团与结构特征，使蛋白质能体现出更多特有的生物功能。

结合蛋白质根据辅基的不同，可分以下几类：

(1) 核蛋白：与核酸结合的蛋白质称为核蛋白，由于在染色体中与脱氧核糖核酸结合而存在的蛋白质种类很多，此一名称已少用。其中的蛋白质部分则分别有组蛋白及非组蛋白两大类。在核糖体中，与核糖核酸结合的蛋白质也有数十种，共同组成了核糖体，参与蛋白质生物合成的功能。

(2) 糖蛋白：广义的糖蛋白包括各种带有糖基的蛋白质，因此以糖胺聚糖为辅基的蛋白聚糖，虽然其含糖量很大，甚至超过蛋白部分，仍然可视为糖蛋白。一般糖蛋白均共价结合了各种糖链，如血浆中或细胞表面均富含各种糖蛋白。

(3) 脂蛋白：以脂质为辅基的蛋白质往往含脂量是很多的。其中脂的种类也很多，如血中的脂蛋白是由脂肪、磷脂、胆固醇及胆固醇酯以不同的比例与不同的蛋白质经非共价结合而形成的。而在各种生物膜上的脂质也常以特定方式与蛋白质结合而存在，又称为蛋白脂质(proteolipid)，在细胞内也有一些脂类载体蛋白，常与一些特殊脂类结合而转运，属于脂蛋白的特殊类型。

(4) 磷蛋白：许多蛋白质中的丝氨酸、苏氨酸，乃至酪氨酸残基可经磷酸化作用而带有磷酸基团，形成磷蛋白，具有特殊的功能。当磷酸基团去除则又改变其功能，因此成为蛋白质功能调节的重要方式之一。

(5) 血红素蛋白：体内不少蛋白质是以血红素类物质作为辅基的，均称为血红素蛋白，如血红蛋白、细胞色素等，这些辅基往往是这类蛋白质功能的重要组成成分。

(6) 黄素蛋白：以黄素核苷酸作为辅基的蛋白质称为黄素蛋白，体内许多参与氧化还原作用的酶属于此类者颇多，如氨基酸氧化酶、黄嘌呤氧化酶等。

(7) 金属蛋白：蛋白质与各种金属结合形成金属蛋白，有些金属蛋白参与金属元素的转运，如运铁蛋白；有些则以金属元素作为该蛋白质的主要功能成分，有许多酶含有金属成分参与酶的催化作用，如碳酸酐酶含锌，铁硫蛋白中含铁等。

其实，在体内结合蛋白质的种类甚至多于单纯蛋白质，其辅基结合的情况也较上述分类复杂得多，有些蛋白质结合了多种不同类型的辅基，其功能也更为复杂。如细胞色素氧化酶中既有血红素，又有铜离子作为其辅基，在生物氧化中发挥其传递电子的功能。胰岛素受体既是糖蛋白，又能磷酸化，这对于该蛋白在识别胰岛素并传递其信息是十分必要的。正是由于这样复杂的结合蛋白质状态，保证了各种细胞的生物学功能。

蛋白质分子结构复杂，即使是简单蛋白质，由于分子量大，随着大量的氨基酸组成上的不同，排列顺序上的差异，可以形成结构与功能完全不同的各种蛋白质。为了更好地认识蛋白质结构，一般将蛋白质结构分为四级结构。蛋白质的一级结构是指蛋白质中氨基酸在缩合形成多肽链时的排列顺序，通常从左到右，即N－末端到C－末端依次以氨基酸的缩写符号表示之。这是蛋白质的基础结构，有时其中某一氨基酸种类或排列改变，就会导致蛋白质功能的差异，许多遗传性病变常是由于个别氨基酸的改变而影响到蛋白质的构象与功能而引起的。目前发现的多种多样的血红蛋白病常由于血红蛋白的一些肽链中氨基酸组成发生了各种变异所致，故称之为分子病。不少的先天性代谢病能引起各种代谢异常，往往也是由于有关的酶蛋白分子中出现了一级结构氨基酸组成的变异所致。

蛋白质一级结构的差异，可以改变其空间结构。空间结构中肽链本身原子局部空间排列情况，称为二级结构，有α－螺旋、β－折叠、β－转角，乃至无规则可言的无规卷曲，这决定了主链本身氢键形成的情况；在此基础上，蛋白质分子通过氢键、二硫键、盐键及疏水作用，反覆折叠、卷曲，使全部原子处于一定的空间排列而具有一定的构象，形成球状或纤维状蛋白质，这称为蛋白质的三级结构。胰岛素、白蛋白、球蛋白及各种酶等常是由于蛋白质肽链反覆折叠、卷曲，使其疏水基团聚集在分子内部，亲水基团分散在分子外部，成为易溶于水的球状蛋白质；而胶原则是由三条多肽长链相

互扭成大螺旋的纤维状蛋白质。更复杂的蛋白质则由多个具有三级结构的单体(或称亚基)经氢键、盐键及疏水作用等非共价键聚合而成为具有四级结构的更大分子,如血红蛋白是由α-亚基及β-亚基各两个聚合而成的四级结构蛋白质。

实际上,细胞内的蛋白质之间,或与其他细胞结构之间还可相互作用或结合,从而整合成一定的细胞结构,利用其形成的特有空间结构状态,发挥其特有的功能。例如多种蛋白质在细胞内形成的细胞骨架,有维持细胞形状的作用,有些膜蛋白是蛋白质与膜上脂质作用,镶嵌在膜中,维持了细胞内外物质的转运、膜上的催化等功能。

由于蛋白质结构复杂,在体内就能体现出十分复杂的生物学功能;除了部分维持细胞或组织形态有关的蛋白质外,发挥代谢活性的酶,基本上都是酶蛋白来完成的;运输及贮存的蛋白质则有转运及储存某些代谢物的作用,如血红蛋白运氧,肌红蛋白储氧;肌肉中的蛋白质则常与肌肉的收缩功能有关;免疫球蛋白、干扰素等,具有重要的防御功能;视蛋白可接受视觉,多种受体蛋白则可特异识别并结合特定的物质,以传递信息;许多调节生长、分化乃至各种生命活动的物质如生长因子,大多数激素也主要是蛋白质。由此可见,多种多样的蛋白质维持了生命过程中千变万化的生命功能。而蛋白质的结构与含量的改变,影响生命活动,往往成为产生各种疾病的分子机制。

肽

肽(peptides)由氨基酸聚合而成。由一分子氨基酸的羧基与另一分子氨基酸的氨基结合脱去一分子水而形成-CO-NH-键,即肽键而连接起来。由两个氨基酸连接的称二肽,三个氨基酸连接的称三肽,多个氨基酸连接的则为多肽。蛋白质实质上也是多肽链,但是随着肽链延长,分子增大,出现了肽与蛋白质构象上的差别。一般认为蛋白质具有特定的构象,与其特定的生物功能密切相关,肽在溶液中构象易变动,其构象在发挥活性作用时可能才显示出来。因此,肽具有较大的构象可塑性,其功能与其一级结构密切相关。为简便起见,一般以胰岛素(51个氨基酸,分子量近6 000)作为最小的蛋白质,分子量小于此者可视为多肽,实际上有一些分子小于胰岛素的多肽仍具有稳定的构象。

通常肽的一端有游离的α-氨基,称氨基端(简称N端),另一端常是游离的α-羧基,称羧基端(简称C端)。然而氨基端的α-氨基有时可修饰成乙酰氨基,或是谷氨酸为N端时,其α-氨基可与其γ-羧基作用,脱水形成焦谷氨酸而失去N端游离氨基;羧基端α-羧基也会修饰成酰胺基而失去C端的游离羧基;甚至在某些抗生素中N端α-氨基与C端α-羧基结合为肽键,形成环形多肽。

体内存在的谷胱甘肽是有广泛作用的三肽,有很好的还原作用,对于保护体内一些酶或其他蛋白质的巯基具有重要作用,免于受一些重金属离子及氧化物的破坏。其中N端谷氨酸是以γ-羧基与第二个氨基酸半胱氨酸的α-氨基结合的,故其结构应是γ-谷氨酰半胱氨酰甘氨酸。此种类型的γ-谷氨酰肽尚与各种氨基酸通过细胞膜而转运的作用有关。

许多组织可将血液中α球蛋白降解而产生一些激肽,也有激素样作用,影响血管平滑肌或毛细血管的通透性,调节着血压,如舒缓激肽及血管紧张素Ⅱ等。

体内的肽不单纯是蛋白质的水解产物,已发现许多具有特殊调节功能的肽,称为生物活性肽,如多种激素。早期发现的胃肠道激素,就都是肽类物质,现知其中很多也可以由神经系统(现称为旁神经元 paraneuron)所分泌,如P物质、神经降压肽,缩胆囊肽、生长抑素等,故又称脑-肠肽;其实神经系统中存在的多种神经肽尚与神经兴奋的传导有关,有些就是作为介质而发挥作用的,例如P物质可能是传入纤维的介质;也有不少具有特殊的功能,如内啡肽的镇痛;睡眠肽可促进睡眠等;甚至不少的行为也与特殊肽的存在相关。各种下丘脑释放因子已知均属肽类,它们调节着各种垂体激素的合成与分泌;甚至垂体中也有一些激素的本质也是多肽,如促肾上腺皮质激素、促黑激素、催产素、加压素等,此类生物活性肽,目前发现甚多,其功能也是十分广泛的。

各种生物活性肽的作用都非常灵敏,微量即可有作用,但又有一定的稳定性,能作用于特定的靶细胞。由于一个多肽分子也可含有多个信息中心,作用于不同的受体时,其效应又可能是多种多样的(pleitropic)。目前发现的肽种类日趋繁多,功能各异,参与到体内各种代谢及生命活动中,发挥着愈来愈重要的调节作用。

核酸

核酸(nucleic acids)是由核苷酸聚合形成的长链高分子有机物质,核苷酸则由磷酸、戊糖和碱基(嘌呤或嘧啶)组成。根据戊糖的不同,核酸分为脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)两类,DNA在细胞内储存遗传信息,是基因的物质基础;RNA则与蛋白质生物合成密切相关,它接受DNA的遗传信息,并将其翻译成相应的蛋白质结构,从而表达各种生命功能。

脱氧核糖核酸 分子中含有D-2-脱氧核糖及磷酸,其碱基主要是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶及胸腺嘧啶四种,但在基因组中可成为分子量达10^6—10^{11}的大分子,因此常以千碱基对(kb)来表示其大小,每1.5kb的分子量为10^6。人体细胞的DNA主要在细胞核内,与组蛋白及酸性蛋白(非组蛋白)共同组成染色体,每

条染色体有一条双股的 DNA 分子，人体细胞有 23 对染色体，其中DNA分子最长者为249 000kb；最短者为 48 000kb。人线粒体中 DNA 则由 16 569 个碱基对组成环状，显然比核染色体中的小得多，结构已测定，能编码十多种多肽，实际上仅能组成少数几种酶及蛋白质，因此人体内大量的遗传信息主要贮存在核染色体中。各染色体 DNA 的核苷酸顺序至今尚未完全测出，估计结构基因数在 10 万种以上，即使如此，仍有 80%—90%部分功能不明。

DNA 分子中的核苷酸之间以磷酸二酯键连接在脱氧核糖的 3′及 5′ - 羟基上，形成多核苷酸链，两端分别为 5′ - 端及 3′端，书写时一般以 A(腺苷酸)、G(鸟苷酸)、C(胞苷酸)及 T(胸苷酸)为代号，从 5′端开始向 3′端排列其一级结构。1953 年 Watson 与 Crick 已证明 DNA 的二级结构为两条反向平行的多脱氧核苷酸链组成的右手双螺旋模式，磷酸 - 脱氧核糖构成外侧主链，碱基位于内侧，二链之间 A - T、G - C 互补，根据此种结构模式，可以说明 DNA 具有复制及转录成 RNA 的结构基础。通常将此种结构称为 B - DNA；近年来认为细胞内局部可能存在左手螺旋的 Z - DNA，此种结构可能与基因调控有关。

DNA 双螺旋结构(图 1)在细胞核内以四种组蛋白(H_2A，H_2B，H_3 及 H_4)各二分子形成核心而盘旋成为核小体，许多核小体成串珠状，再反覆盘旋折迭，最后形成染色单体。

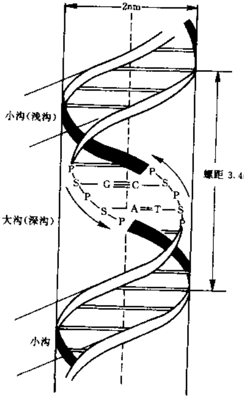


图 1　DNA 的双螺旋结构模型

核糖核酸　分子中含 D - 核糖及磷酸外，碱基为腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶，但无胸腺嘧啶，却含有尿嘧啶，一般均是以磷酸二酯键连接而成的单链多核苷酸，即使局部有双螺旋也仅是单链多核苷酸的局部回折形成。根据 RNA 在蛋白质生物合成中所发挥的作用，通常主要的 RNA 有三类，即核糖体 RNA(rRNA)，信使 RNA(mRNA)及转移 RNA(tRNA)。其中 rRNA 占细胞中 RNA 总量的 75%—80%，在真核细胞中有 4 种，分别为 18S(1789b)、26S(3393b)、5.8S(160b)及 5S(120b)，它们与近百种蛋白质组成核糖体，用以装配蛋白质肽链的生物合成；mRNA 种类复杂，每个真核细胞中可达千种以上，占总量3%—5%，分子大小不一，一般为900—1 500b，在蛋白质合成中，能将从 DNA 获得的信息转递到核糖体上，指导蛋白质肽链的合成；tRNA 分子较小(4S)，由 73—94b 组成，有 40—60 种，占总量的 15%左右，结构中具有较多的稀有碱基，其单链可回折成三叶草模式，担负着转运氨基酸到核糖体的任务，以利于正确地将相应的氨基酸参与组成到蛋白质多肽链中(图 2)。

细胞中，特别是细胞核内还有多种其他 RNA，有些是上述 RNA 合成过程中的中间产物，如核内不均一 RNA(hnRNA)是 mRNA 合成的前体，有些则具有调节活性，如反义 RNA 可以调控 mRNA 的功能，核内小 RNA(snRNA)则参与 RNA 的转录后剪接等作用。

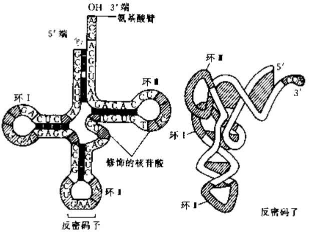


图 2　tRNA 的三叶草结构及立体构象示意图

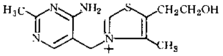
维生素

维生素(vitamins)是一类维持人体正常代谢和功能所必需的低分子量有机化合物，主要是从食物中获得的微量营养素。通常分为水溶性和脂溶性两大类。水溶性维生素主要有 B 族维生素和维生素 C。B 族维生素则包括：B_1、B_2、B_6、泛酸、PP、B_{12}、叶酸及生物素等。它们都是极性分子而易溶于水，一般易排泄而体内储存少。脂溶性维生素包括维生素 A、D、E(生育酚)及 K 四类，都是异戊二烯衍生物，不溶于水而溶于脂肪及脂

溶剂，进食时随脂类吸收、运输，可储存在肝或脂肪组织中。虽然各种维生素在人体内一般不能自行合成，但随食物供应的需要量甚微，仅需毫克或微克水平。然而长期供给不足或吸收障碍，则可导致维生素缺乏症，引起人体代谢失调及功能障碍。

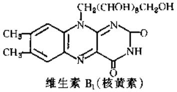
B族维生素 有以下几种：

维生素 B_1 又名硫胺素(thiamine)，旧名抗脚气病维生素，因维生素 B_1 缺乏时可导致脚气病，出现肢端麻木、肌肉萎缩、心力衰竭、下肢水肿等症状。此维生素在细胞内的活性形式——焦磷酸硫胺素是 α 酮酸脱氢酶及转酮基酶的辅酶，当维生素 B_1 缺乏时，糖代谢中产生的 α 酮酸—丙酮酸氧化障碍，影响细胞能量供应，神经组织及心脏易致障碍而出现脚气病；同时乙酰胆碱合成障碍，并易受胆碱酯酶作用而分解，从而影响神经冲动的传递，引起胃肠蠕动减慢；消化液分泌减少，可出现食欲不振、消化不良等症状。



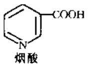
维生素 B_1(硫胺素)

维生素 B_2 又名核黄素，小肠吸收时在粘膜细胞中先被催化成磷酸核黄素(即黄素单核苷酸，FMN)，体内各组织尚能进一步催化其形成黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)。各种细胞内有多种脱氢酶或氧化酶以 FMN 或 FAD 为辅基，作为其脱氢氧化的主要功能基团。缺乏时可影响体内生物氧化的正常进行。常见的临床症状为口角炎、阴囊炎、舌炎、唇炎及眼睑缘炎等，可能由于此种部位对生物氧化障碍较为敏感所致。

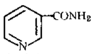


维生素 B_1(核黄素)

维生素 PP 包括烟酸及烟酰胺，因其缺乏时在两手前臂及两颊等暴露部分出现对称性皮炎，色素沉着，皮肤增厚，称为癞皮病，故此维生素又称抗癞皮病维生素(pellagra preventing vitamin)，PP 二字即由此而来。此维生素烟酰胺在细胞内可生成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD^+ 及 $NADP^+$，是多种脱氢酶的辅酶，广泛参与细胞内的生物氧化。但是关于缺乏维生素 PP 引起癞皮病的机制，至今不明，当然，癞皮病的发生也非单纯由于缺乏维生素 PP 所致。

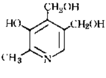


烟酸

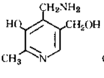


烟酰胺

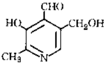
维生素 B_6 包括吡哆醇、吡哆胺及吡哆醛，在体内可互相转变，且后两者还可经磷酸化生成磷酸吡哆胺及磷酸吡哆醛，它们是氨基酸代谢中多种酶系的辅酶。但人类尚无进食不足而缺乏维生素 B_6 引起疾患的报告。在长期服用异烟肼治疗结核病时，维生素 B_6 可与异烟肼结合而不能形成辅酶，则出现恶心、呕吐、厌食、结膜炎、舌炎、皮炎及神经炎等症状，服用维生素 B_6 可愈。可能是磷酸吡哆醛不足时，引起谷氨酸脱羧障碍，γ 氨基丁酸生成减少，以致神经功能的调节受到影响。



吡哆醇

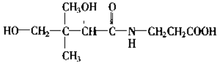


吡哆胺



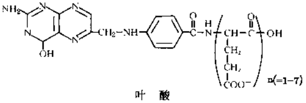
吡哆醛

泛酸 又名遍多酸，进入体内后在细胞中参与合成辅酶 A。在脂肪酸及乙酸等有机酸代谢时必须先与辅酶 A 结合形成酰基辅酶 A 才能进一步代谢，因此脂肪酸、糖及氨基酸代谢乃至胆固醇合成中，辅酶 A 都具有重要的作用。虽然动物实验发现缺乏泛酸可影响生长发育、出现肾上腺坏死出血等症状，但人体尚未发现任何泛酸缺乏症状，可能是泛酸来源广泛所致。



泛 酸

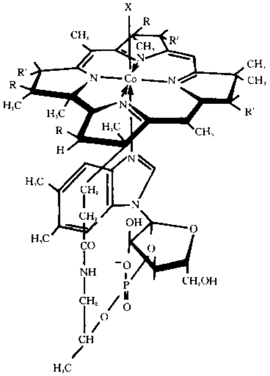
叶酸 叶酸由蝶啶、对氨基苯甲酸及谷氨酸组成。可用于治疗巨幼红细胞贫血。现知叶酸进入体内，可还原为四氢叶酸，在细胞内代谢过程中用以转运各种一碳单位如甲酰基、次甲基、亚甲基，乃至甲基，这些一碳单位在细胞中则参与嘌呤、嘧啶、胆碱、肌酸等的合成，与氨基酸代谢也关系密切。由于缺乏叶酸会影响核酸，特别是 DNA 的合成，故能影响红细胞的生成而产生巨幼红细胞贫血。



叶 酸

维生素 B_{12} 又名钴胺素，因其分子中含钴。早期用以治疗恶性贫血，有显著疗效。其钴原子尚可结合 CN^- 或 OH^-、NO^- 等阴离子，故有多种类型。体内主要由肠道细菌合成，食物中维生素 B_{12} 在胃内与一种称为内因子的粘蛋白结合而转运到肠粘膜吸收，故其吸收量受内因子影响。已知恶性贫血患者系缺乏内因子所致。在人体内，维生素 B_{12} 参与甲基丙二酸转变成琥珀酸的反应，如维生素 B_{12} 缺乏，则尿中可排出甲基丙二酸，故尿甲基丙二酸测定作为维生素 B_{12} 是否缺少的指

标。更重要的是维生素 B_{12}参与体内甲基的转移，如有缺乏则影响胸腺嘧啶等的合成，使 DNA 合成障碍，导致造血功能紊乱，出现巨幼红细胞贫血。

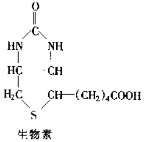


维生素 B_{12}

结构式中：$R = CH_2CONH_2$，$R' = (CH_2)_2CONH_2$

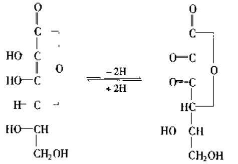
X = 不同类型中的 CN^-、OH^-、CH_3 及脱氧腺苷

生物素 是噻吩与尿素结合的骈环，带有羧酸侧链的小分子化合物，是体内多种羧化酶的辅酶，对催化二氧化碳固定到一些羧酸中颇为重要。蛋清中有抗生物素蛋白(avidin)与生物素有强结合力，故食用生鸡蛋白可影响生物素在肠道吸收，导致生物素缺乏，动物可导致皮炎、脱毛和神经系统症状。人体一般不易缺乏，诱发时可有厌食、恶心、苍白、皮炎与抑郁等。



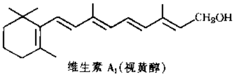
生物素

维生素 C 又称抗坏血酸(ascorbic acid)，因人体不能由己糖生成维生素 C，因此属于维生素。此维生素主要是在己糖的 2 及 3 位碳上形成两个烯醇羟基，此羟基不仅能解离释出 H^+ 而呈酸性，且易脱氢氧化，故具强还原性，故在体内可作为多种羟化酶的辅助因子而具有重要的生理功能。如胶原合成时，肽链中脯氨酸及赖氨酸羟化是胶原纤维结构稳定的重要因素，故缺乏维生素 C 时，结缔组织、骨、毛细血管等组织的胶原纤维形成障碍，表现为毛细血管易破裂出血、牙齿易松动、易骨折、伤口不易愈合，严重时出现的维生素 C 缺乏症(坏血病)症状即由此发生。体内儿茶酚胺、5－羟色胺的生成也有赖于维生素 C 参与的羟化作用。此外，由于维生素 C 的强还原性，可促进铁的吸收，保护一些酶或谷胱甘肽的巯基及其功能。近年来发现维生素 C 有抗肿瘤及抗衰老的作用，其机制未完全清楚，或谓维生素 C 的抗氧化作用有防止脂质过氧化产生自由基，从而可以消除自由基对细胞乃至基因的损伤，达到防癌及抗衰老的作用。

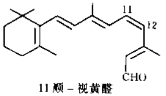


维生素 C　　　　脱氢维生素 C

维生素 A 维生素 A 是白芷酮环带有聚异戊二烯侧链的一元醇，有 A_1 及 A_2。又称类视黄醇(retinoid)。食物中摄入的维生素 A，或由胡萝卜素降解而产生的维生素 A，吸收后储存于肝，运输到视网膜时可氧化成 11－顺视黄醛，参与视色素的生成，作为其辅基。已知视杆细胞中的视色素视紫红质在弱光作用下，经光异构作用，一方面使 11 顺－视黄醛异构；另一方面视蛋白构象变化，激发神经冲动，在脑中形成视觉。因此，缺乏维生素 A 时，视紫红质不能及时生成，导致暗适应障碍，严重时可致夜盲症。此外维生素 A 及其氧化产物视黄酸经蛋白质结合可作用于染色质，促进生长发育，其也有抗癌作用。但是当维生素 A 缺乏时，上皮细胞则过度角化而干硬，影响腺体分泌，泪腺分泌减少可致干眼病，消化、呼吸及泌尿系统则易致感染。



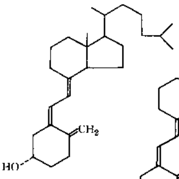
维生素 A_1(视黄醇)



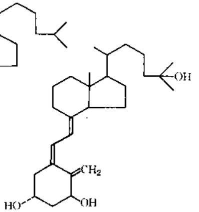
11 顺－视黄醛

维生素 D 属类固醇衍生物，主要有 D_2 及 D_3。在体内贮存于肝。在肝中可氧化成 25 羟维生素 D_3，在肾中可进一步氧化为 1α,25－二羟维生素 D_3，是其活性形式，可促进消化道对钙磷的吸收，维持骨的钙化，故

儿童缺乏维生素 D 时可致佝偻病，成人缺维生素 D 时可致骨质软化症，故维生素 D 又称钙化醇（calciferol）。

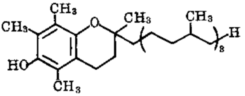


维生素 D_3



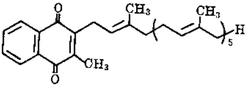
1α,25－二羟维生素 D_3

维生素 E 作用与生育有关，又称生育酚。自然界有 8 种，以 α 生育酚作用最强。缺乏时雄性动物出现睾丸萎缩，精子不能生成；雌性可致胎盘萎缩而流产，但人体未见因缺乏维生素 E 而致不孕者。更重要的是维生素 E 有较强的抗氧化作用，故能保护多不饱和脂肪，以免氧化形成过氧化脂质，维持细胞生物膜等结构，故近年来认为维生素 E 有抗衰老作用。



维生素 E（α 生育酚）

维生素 K 属二甲基萘醌衍生物，天然有 K_1 及 K_2 两种。在体内维生素 K 参与多种凝血因子等翻译后修饰，使其具有活性，因此维生素 K 缺乏时，凝血时间延长，易出血。正常人体维生素 K 除食物来源外，尚可由肠道细菌合成 K_2 而供应，一般不易缺乏。新生儿肠道无菌，易缺维生素 K 而致出血。



维生素 K_2（胆钙化醇）

无机盐

无机盐（minerals 或 inorganic salts）是体内的无机化合物盐类的统称。在体液中常离解为无机离子，阳离子以 Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+} 为主，阴离子则主要是 Cl^-、HCO_3^-、HPO_4^{2-} 及 $H_2PO_4^-$，分布于全身各组织，但细胞内外分布有很大差别，如 Na^+ 主要存在于细胞外液，K^+ 则大量存在于细胞内，Ca^{2+} 在细胞外液较多，而 Mg^{2+} 则以细胞内含量较多，然而无论在何种体液中，阴阳离子之间均能平衡地达到电中性状态。

无机盐属电解质，既溶于水，故均参与维持体内的渗透压平衡，调节着体液中水分的流动及容量的变化。由于各种离子，特别是阳离子的浓度，可以影响神经、肌肉的应激性，因此在调节心脏、肌肉的收缩舒张、神经的兴奋传递，都具有重要作用。此外，钙、磷等不单纯是骨盐的主要组成成分，而且钙在细胞内的调节功能上意义重大，普遍认为它是多种生物活性物质如激素等的重要第二信使，在血液中又调节着血液凝固过程；磷也参与许多有机物的代谢过程；镁更是 300 多种酶的必要辅助因子。通常各种无机盐在各体液中含量都较为恒定，一旦变化显著，可导致多方面的代谢紊乱。如碘缺乏可致甲状腺肿，严重时可致甲状腺功能减退；钙缺乏可致骨异常；铁、铜缺乏可引起贫血等。镁是许多酶的激活剂，如胆碱酯酶及各种磷酸基团转移有关的酶常需镁参与才能发挥正常的活性。氯不仅是体液的重要组成，胃酸的合成必需有氯的供应。

由于不同的无机盐在体内有不同的生理功能及不同的代谢方式，人体对膳食中各类无机盐的需要量差别很大。就无机盐总量而言，食物中无机盐含量不应少于干重的 4%，成年人对各种无机盐的每日需要量如下：钠 4—8g，氯 2—4g，钾 2—3g，钙 0.7—0.8g，磷 1.5—2g。妇女妊娠与授乳时以及婴幼儿对钙、磷之需要量则较多。但是膳食中无机盐含量与生理需要常常并不一致，如食盐含量与习惯有关，常过量摄入，这对肾病、心脏病或高血压患者是不利的，应限制每日食盐量为 4—5g。但如排泄过多则宜及时补充，如呕吐、腹泻或过多出汗时应注意补足无机盐的损失。

微量元素

微量元素（trace elements）是指体内含量很少，每 100g 组织仅含有几毫克或更少的元素，包括了必需的微量元素和非必需的微量元素。前者是维持机体正常功能所必需的，实际上通常所涉及的微量元素主要指此部分而言；后者对机体是无作用的如钡、钛等，甚至是有毒害的如锑、铍、镉、汞、铅等。随着环境的变化，体内微量元素的质与量还在不断变化。

然而，确定一个微量元素对人体是否必需，仍存在不少困难。比较肯定为人体所必需的有铁、锰、铜、锌、铬、钼、氟、碘、硒、钴（见表）；可能具有生物功能的则有钒、镍、硅、锡等。其中有些微量元素的需要量尚未能定出。即使这些必需元素，人体也都有一定的耐受量，一旦过多，则导致各种毒性现象。当然，当人体缺乏必

需微量元素时，也可引起各种病变，近年来在这方面有较多的进展，择其要者分述如下。

人体某些必需微量元素的需要量

元素	需要量(mg/d)
铁	10—15
锌	12—15
铜	1.5—3.0
锰	2.5—5.0
氟	1.5—4.0
铬	0.05—0.2
硒	0.05—0.2
碘	0.15
钼	0.15—0.5
钴	<0.001

铁 在人体内总量约为3—4g，主要存在于血红蛋白、肌红蛋白及一些细胞色素中，缺铁首先表现为影响血红蛋白的合成而导致贫血。由于铁又是生物氧化中细胞色素、铁硫蛋白，乃至过氧化物酶及过氧化氢酶等的重要组成，因此体内供能过程会受缺铁的影响；在脱氧核苷酸生成时核糖核苷酸还原酶需要铁参与作用，故DNA生成也少不了铁，可能因此而铁也与机体生长，乃至免疫活性有关。

游离的铁有毒性，血中运输时以转铁蛋白形式存在，在细胞内正常以铁蛋白形式储存。储存的铁在体内可重复利用。铁在消化道吸收差，每日供应10mg，正常人仅10%即1mg可吸收，故仍易导致缺铁，尤其是妇女由于月经、怀孕、哺孕；儿童由于生长，机体需要更多的铁时更易缺铁，虽然此时铁吸收率可增高，但仍可出现缺铁性贫血。如铁在体内潴留过多，则以含铁血黄素形式沉着于肝、胰、皮肤等组织内，成为血色素沉着症。

铜 在人体很少，约100—200mg，主要分布于肝、肾及脑；血浆中铜主要存在于血浆铜蓝蛋白中，此蛋白具有亚铁氧化酶的活性，有利于铁的氧化而转运；细胞还有多种与生物氧化有关的酶含有铜，因此铜与生物氧化有关。此外与血红素生成、胶原的交联等均有关。因此，缺铜可引起贫血，影响生长等情况。临床上进行性肝豆状核变性时，铜代谢紊乱，患者脑、肝、肾及角膜有铜沉着，机制不明。

氟 主要存在于骨及牙的羟基磷灰石上，共约2.6mg，能增强牙釉质的硬度而有防龋齿的功能，并有预防骨质疏松的作用；然而过多的氟（饮用水中大于2mg/L），则导致氟中毒，牙釉质出现斑纹而易碎，成骨作用也失常；其他组织中，则因烯醇化酶受氟抑制而影响糖酵解的进行。

碘 体内含碘约为20—50mg，分布于肌肉、骨骼、皮肤及甲状腺等组织中，甲状腺中约含7mg，主要参与甲状腺激素的合成，缺碘时可导致单纯甲状腺肿。严重时甚至可出现甲状腺功能减退。

锌 体内锌含量约2—4g，其确切功能仍不清楚，已知80多种酶含有锌，是这些酶的重要辅助因子，参与糖、脂肪、蛋白质及核酸代谢。胰岛素中也含有锌，可能与胰岛素的储存有关。许多细胞膜中锌含量高于其他细胞成分，缺锌时膜上锌减少。缺锌者生长停滞，肝脾肿大，生殖系统及第二性征发育不全，影响味觉及食欲。已发现唾液中的味觉素（gustin）含锌，可能因此而影响食欲。

锰 人体总含量仅12—20mg。是多种酶的激活剂，在蛋白聚糖及糖蛋白的生物合成中有重要作用，可以促进糖基的转移。超氧化物歧化酶中也需要锰，因此锰能防止超氧离子对细胞膜的损害，对防癌、防止动脉粥样硬化可能有一定的意义。心肌梗死后，血清锰迅速升高，可作为早期诊断指标。

铬 正常人体含铬（Cr^{3+}）约6mg。体内胰岛素作用时需要Cr^{3+}，它能改善糖尿病患者的糖耐量。Cr^{3+}可能是葡萄糖耐受因子（glucose tolerance factor）的组成成分，此因子则能促进胰岛素与受体结合，因此Cr^{3+}不仅提高了细胞对葡萄糖的利用，也增强氨基酸转运入细胞，此外Cr^{3+}还能降低血中胆固醇含量，故有防治动脉粥样硬化的作用。但Cr^{6+}对人体有毒害作用，干扰一些酶活性，损伤肝、肾，甚至诱发肺癌。

钴 成人体内共含钴1.1—1.5mg，其中14%的钴分布于骨，43%在肌肉，43%在其他软组织。钴是维生素B_{12}的重要成分，必须以维生素B_{12}的形式供给人体，有促进红细胞生成的作用。动物实验证实，轻微过量的钴，可显著升高血中红细胞生成素（erythropoietin），引起红细胞增多症。

钼 人体内钼广泛分布，总量约5mg，肝、肾含量最高。在组织中，钼是多种氧化酶的重要成分。体内钼含量增加时，可使黄嘌呤氧化酶活性增强，动脉壁缩醛磷脂氧化加剧，以致动脉壁坏死，胆固醇沉着，导致动脉粥样硬化。此外，尿酸生成增加，可致痛风症。故钼的每日摄人量应在0.15—0.5mg之间，过多的钼可导致钼中毒。由于钼对铜可相互置换，过多的钼可影响铜的吸收而表现出缺铜症状。

硒 人体含硒量为4—10mg，易吸收，也易排泄，故体内储存少。摄人过多的硒对肝、肾有害，但对缺硒者则有抗癌、防衰老、预防克山病、保护心脏等作用。已知硒是谷胱甘肽过氧化物酶的活性成分，此酶能催化谷胱甘肽分解一些生物膜上的脂质过氧化物或胞质中其他过氧化物，既能维持各种生物膜结构与功能，又能消除各种过氧化物及过氧化氢对细胞成分的毒害。体内缺硒则可导致生物膜脂质过氧化，细胞损伤、功能障碍及细胞癌化也可能与此有关。此外，体内抗体合成，泛醌的生成也需要硒。

其他 有以下几种：

镍 是肝中精氨酸酶的激活剂，对维持膜的构象也有作用，细胞内常与RNA结合，其意义不明。

锡 主要存在于肾和皮肤，有促进生长的作用。

矾 参与骨与齿的钙化过程，有防龋作用。

硅 在肺中含量最多，可能是环境污染吸入所致，严重时可致硅肺(矽肺)。然而硅对钙化、生长及糖胺聚糖的生成都有一定的作用。

细胞

细胞(cell)是生命活动的基本单位。一切有机体均由细胞组成，仅病毒(virus)例外。单细胞生物仅由一个细胞而多细胞生物一般可由数以亿万计的细胞组成，如成人可达 10^{14} 个细胞。从单细胞到多细胞生物之间，还有许多过渡类型，如盘藻由 4、8、32 个基本未分化而相同的细胞组成，而高等动植物均有无数功能与形态结构不相同的细胞组成。

细胞是机体的基本形态结构单位，也是机体的基本功能单位。机体的生长、发育、繁殖与进化都是以细胞为基础，机体的一切代谢活动都是在以细胞为单位的统一而复杂的结构内进行的。细胞也是机体发生退行性变化(如细胞水分减少、重要细胞器的衰退等)与疾病发生的基础。病毒虽然是非细胞形态的生物，有繁殖、遗传变异等生命特征，但是它必须在细胞内才能表现基本的生命特征，如果离开了细胞就没有生命。

任何细胞包括体细胞、性细胞、未分化与已分化的细胞，都包含着全套的遗传信息即具有遗传的全能性，并由它决定生物体的各种性状。如在植物，雄性生殖细胞或单个体细胞，经人工培养和诱导，均可发育为完整的植物株；在动物，大多数组织如肝脏、肾脏等，其游离分散的单个细胞，在体外培养的条件下，可生长、繁殖与传代。这些事实说明，细胞虽受到机体整体活动的制约，但它们是构成机体的基本单位，明显地表现出生命活动的独立性。

细胞具有复杂的化学成分与细微结构。细胞的化学成分见“人体化学组成”条。构成细胞结构的大分子一般以复合分子的形式如核蛋白、脂蛋白与糖蛋白等组成细胞的重要结构。在亚显微结构的水平上，细胞的基本结构可以分成三种体系：①主要由脂蛋白构成的生物膜系统，如细胞膜、核被膜及一系列由内膜系统组成的细胞器。②主要由核酸蛋白成分构成的颗粒状结构系统，如染色质、核仁及核糖体等。③由蛋白质构成的细胞骨架系统，如中心体、纺锤体、纤毛和鞭毛等专一结构。

细胞虽种类繁多，但都有以下几个共同的基本特点：①细胞表面都有一层细胞膜，使细胞与周围环境隔开，造成一稳定的内环境，保持其相对的独立性，以有利于进行各种变化，并通过细胞膜与周围环境进行物质交换。②所有细胞均有两种核酸，即 DNA 和 RNA，作为遗传信息的复制与转录的物质基础。而非细胞形态的病毒，仅有一种核酸(DNA 或 RNA)作为遗传的物质基础。③无论细胞简单或复杂，除极少数特化细胞外，均有自己的蛋白质合成的机器——核糖体，它是任何细胞不可缺少的基本结构。④所有细胞的增殖方式，无论是以无丝分裂或有丝分裂，都是一分为二的。

细胞的大小与形态差别很大，其结构的复杂程度也不相同。支原体(mycoplasma)是目前发现的最小的细胞，直径仅有 0.1μm 左右；最小的细菌直径约小于 1μm；构成人体组织的大多数细胞在 10—30μm 之间；而动物的卵细胞以及某些单细胞的原生动物，肉眼即可观察到。细胞形态的变化主要是与细胞功能有关，如具有收缩功能的肌细胞呈梭形；具有感受刺激和传导冲动的神经细胞则有很多长短不一的突起；卵细胞是大而圆的细胞，贮存有大量的养料；精子则较小，往往具有能运动的鞭毛。

细胞是由非细胞的生物发展而来。早期的细胞是原核细胞(prokaryotic cell)，然后出现了真核细胞(eukaryotic cell)。原核细胞的结构较真核细胞简单，但进行生命基本活动的主要大分子组分与真核细胞相同。真核细胞较原核细胞大而复杂，其主要的特点为：①内膜系统发达，具有膜包被的细胞核，细胞质中分化形成许多具有重要功能的膜性细胞器，如线粒体、内质网、高尔基体和溶酶体等。②有独特的、由蛋白质纤维组成的细胞骨架系统，如微丝、微管等，使细胞保持一定形状，提高韧度，以及控制细胞的运动。③遗传信息量扩增，含有更多的 DNA 量，染色体结构复杂，具有与原核细胞不同的遗传机制。

细胞膜

包绕在细胞表面的薄层膜质结构，称细胞膜(cell membrane)，又称质膜(plasma membrane)。它将细胞内含物与外环境隔开，又能主动维持膜内环境的恒定，使细胞内外保持一定的差异。它具有高度选择性通透作用，维持了膜内外离子浓度梯度，使营养物进入细胞，代谢产物从细胞中排出。同时对外环境又有灵敏的识别功能，并传递外界信息到细胞内部，以改变细胞功能，适应环境的变化。其实细胞内还充满着多种膜系结构，成为各种细胞器的结构基础，因此在真核细胞中，膜质结构占了细胞干重的 70%—80%，虽然在功能上有不少差异，结构上却有许多共同之处，此类膜质结构统称为生物膜(biomembrane)。细胞质膜仅是生物膜环绕在细胞外表面的部分而已。

细胞膜的化学组成 主要由蛋白质和脂类组成，有些蛋白质和脂类分子中还共价结合了糖链，形成糖蛋白或糖脂。大多数细胞膜干重的 60% 左右为蛋白质，脂类则在 40% 以下。此外，细胞膜还含有一定量的水分和金属离子。

(1) 脂类：膜脂中含量最多的为磷脂，如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、神经鞘磷脂及磷脂酰丝氨酸等。糖

脂含量不多，动物细胞膜上糖脂主要是鞘糖脂，结构上与神经鞘磷脂相似，以各种类型的糖基连接在神经鞘氨醇的羟基上，可以是单糖基(如葡萄糖基脑苷脂)、双糖基(如乳糖基 N－脂酰鞘氨醇)，或寡糖链(如血型糖脂)，这些糖链中常含有葡萄糖、半乳糖、岩藻糖等已糖及 N－乙酰氨基葡萄糖、N－乙酰氨基半乳糖等己糖衍生物，在神经节苷脂的糖链中还含有酸性较强的唾液酸。此外，动物细胞膜中还含有相当量的游离胆固醇。虽然各种脂类分子结构上各不相同，但有共同的结构特点，皆属亲水脂，分子中均有一亲水的极性头部和一个疏水的非极性末端尾部，这对维持膜的结构十分重要。

亲水脂分子在水溶液中，其亲水性头部通过氢键对水亲和，各分子的疏水性尾部则相互紧密聚合，避免与水接触，从而易于形成微团或双分子层。这样通过非共价相互作用而生成的脂双层结构，是膜的基本结构基础。内部疏水环境可使一些蛋白质在其中维持一定的构象而有利其发挥作用，同时又成为极性化合物的通透屏障，可以保持细胞内环境的相对稳定。

磷脂或糖脂中的疏水基团主要是脂肪酸烃链，其链长及双键数目可影响膜的性质。双键的存在使烃基长链弯曲而削弱链间的相互作用，使膜趋于流动性加大。胆固醇常安插在磷脂分子之间。

细胞膜的脂双层分子在生理条件下一般处于液晶态(liquid crystalline state)，既有晶态规律性排列，又有液态的可移动性质。液晶态必须处于一定的温度范围内(相变温度)，低于限度则转变为晶态，高于限度则变为液态，均不能完成细胞膜的生理活动。胆固醇能在高于相变温度的条件下，使膜的流动性降低，而在低于相变温度的条件下，阻止晶态的形成，增加膜的流动性，从而调节膜的一些生理功能。

细胞膜脂双层中各种脂类分子的分布是不对称的。如红细胞膜上，外层富含磷脂酰胆碱及神经鞘磷脂，内层则以磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸及磷脂酰肌醇含量较多，糖脂则全在外层，这与细胞膜功能相关。糖脂与细胞识别有关，分布于外层可提高对外界环境变化的敏感性。

(2) 膜蛋白：种类很多，各有不同的功能。附着于膜的外表面或内表面的是一类亲水性蛋白质，称为外在蛋白(extrinsic protein)，通过非共价键与膜内蛋白质或膜脂的亲水基团相接合。通常细胞膜的外在蛋白约占膜蛋白的 20%—30%，主要构成细胞骨架，在维持细胞形态和调节细胞功能中起重要作用。膜蛋白中 70%—80%属内在蛋白(intrinsic protein)，或称整合蛋白(integrated protein)，分子中有疏水区段，以 α 螺旋结构形式嵌入脂双层内部，而亲水区段则伸向膜的内侧或外侧表面，有的贯穿脂双层，两端伸出于膜的内外侧，称为跨膜蛋白(transmembrane protien)。也有不少内在蛋白仅以一端伸向膜外侧或内侧。不同的镶嵌方式决定了它们的特殊功能。

细胞膜的功能 细胞膜的功能是多种多样的，这些功能主要是通过各种不同的膜蛋白而体现的。根据膜蛋白功能的不同，大体上可将膜蛋白分为三大类：①参与各种物质在膜上通透的转运蛋白，如红细胞膜中含量最多的区带 3 蛋白(band 3 protein)是含糖的内在蛋白，以跨膜形式存在，糖基在膜外侧 C 端肽段上，主要起负离子通道的作用，与红细胞内外 Cl^- 与 HCO_3^- 的通透交换及二氧化碳的转运有关。②与信息识别及传递有关的受体蛋白等，如识别多肽或氨基酸激素的受体，一般镶嵌在细胞膜的外层，而各种传递信息的 G 调节蛋白则镶嵌在细胞膜的内层。③与膜上或细胞内物质代谢有关的酶类，如参与膜上磷脂代谢的磷脂酶 A_2 可以在膜内侧参与磷脂的水解，释出花生四烯酸；有些转运蛋白或信息传递蛋白也是酶，如钠、钾泵实为 Na^+，K^+－ATP 酶，腺苷酸环化酶在信息传递中是十分重要的。

细胞膜的结构 早年，通过重金属染色的超薄切片，在电镜下观察到细胞膜为内、中、外三层结构，内、外两层电子密度大，中层明亮，总厚度约为 7—10nm，实际各种生物膜皆有此类似的三层结构，称为单位膜(unit membrane)，此种结构的基础是膜蛋白镶嵌的脂双层结构，仅由于中层的脂质非极性区难以染色而表现出明亮的中层。从分子水平上认识细胞膜的结构。现已了解，膜上脂质及蛋白质处于不断滚动的液晶态，不仅可在膜平面上进行快速的横向扩散，甚至在膜双层之间还能极其缓慢地进行翻转扩散。根据此种流动性，1972 年 Singer 和 Nicolson 提出了膜结构的“流动镶嵌模型”学说，要点如下：①液晶态的脂双层是膜的基本结构，其非极性脂烃链的运动决定了膜的流动状态，又构成了膜通透的屏障。②膜蛋白可插入流动的脂双层中，或浮于其表面，并随脂质而处于运动之中，界面上的脂质在维持膜蛋白构象及功能上还起了重要作用。③膜蛋白少数被固定，多数是游离的，可在脂性介质中横向扩散。④糖链以糖脂或糖蛋白形式存在，并以其糖链暴露在细胞膜外表，以显示其功能。⑤膜脂、膜蛋白及膜糖在细胞膜上的分布都是不均一、不对称。

由于细胞膜的组成的差别，以及各成分在膜上分布的不均一，各种不同细胞膜的结构有很大的差别，即使同一细胞的不同部位细胞膜，也有很大的不同。导致各部位细胞膜的功能也有很大的差异。

细胞膜对小分子物质的转运功能 由于膜脂及膜蛋白都具有疏水的中层结构，成为许多极性分子的通透屏障，可以防止细胞内许多水溶性成分溢出，起了保护内环境稳定的作用，然而细胞内不断的物质代谢及细胞功能的变化，仍然要求细胞膜发挥选择性的物质转运，才能维持细胞的生存。

(1) 单纯扩散：物质在膜上转运时不需要能量供应，其通透速度完全与膜两侧浓度差成正比，即为单纯扩散。膜的脂双层对脂溶性物质的通透都较强，显然可以通过单纯扩散而完成。小分子的水及甲醇等，虽

有极性，也能以单纯扩散的方式进行膜上转运。目前认为膜磷脂中脂肪烃链的随机运动可使膜中层疏水区出现间隙，形成的微孔直径平均为0.8nm左右，极性小分子如H_2O、Na^+、K^+、葡萄糖、乳糖、甘油等分子均小于此孔，故能自由扩散。由于膜的流动性结构，使此类微孔大小也随时变化，即使较大的分子有时也能通过，仅较慢而阻力较大而已。然而带电的离子由于电荷及水化层的存在会妨碍其通过脂双层的极性头部。因此，水的通透比水溶性离子Na^+、K^+等快得多，当然，带电荷离子的扩散还受到膜电位的影响。一般质膜均有跨膜电位，形成内负外正的电压梯度，可以促使正离子易进入细胞，负离子的进入则受到阻碍。

现已发现，质膜上尚存在贯穿脂双层的跨膜蛋白形成的多种离子通道，参与离子转运，Na^+、K^+、Ca^{2+}等的各种通道，成为离子选择扩散的通路。其中有些通道持续开放，有些尚受到“闸门”控制，如细胞内Ca^{2+}浓度升高时，可使K^+通道开放。

(2) 易化扩散：通过载体蛋白的被动转运称为易化扩散，也不需供能，但由于受到载体蛋白含量的限制，当被转运物质浓度增大到一定程度后，即出现饱和现象，故有最大转运速度。由于载体蛋白对被转运物质有高度特异性，被转运物质结构上稍有差异，会影响其与载体蛋白的亲和力，即能影响其转运速度。如D－葡萄糖的易化扩散就比D－半乳糖强，比L－葡萄糖更强。

易化扩散时，当被转运物质在膜的一侧浓度高时，即可与载体蛋白结合，使载体发生变构而将物质转移到浓度低的另一侧。许多亲水物质，甚至远小于膜上微孔的物质，也常依赖载体蛋白在膜上转运。

(3) 主动转运：通过载体蛋白特异结合进行逆浓度梯度的物质转运，是一个耗能过程，称为主动转运。动物细胞膜上广泛存在的钠泵、钙泵等属此种类型。钠泵实为跨膜的Na^+，K^+－ATP酶，在其催化ATP分解而提供的能量可使Na^+从细胞内泵出细胞外，K^+从细胞外泵入细胞内，从而使细胞内外形成一定的Na^+及K^+梯度，它不仅是神经、肌肉等可兴奋性的基础，也是小肠、肾小管等细胞吸收氨基酸及葡萄糖的转运基础。由于葡萄糖或氨基酸吸收转运时，其特异转运载体需要和Na^+等量结合才能转运到细胞内，此时进入细胞的Na^+可通过Na^+泵消耗ATP而泵出细胞，保持了细胞内外的Na^+浓度梯度，就可使葡萄糖或氨基酸继续进行吸收。通常将此种葡萄糖或氨基酸的转运称为次级主动转运。

膜动转运 这是指细胞膜对大分子物质通过胞吞和胞吐作用而转运的过程称为膜动转运(cytosis)。转运包括一系列“开口”、“分离”或“融合”等涉及膜结构改变的过程，甚至细胞骨架的活动也参与其中。

胞吐作用 大多数细胞需要向胞外排放较大的分子，完成分泌功能的过程，称为胞吐(exocytosis)。所分泌的分子可以粘附在细胞表面、更多的则进入胞外基质，甚至进入血液循环，为其他细胞提供信息或营养。各种蛋白质类物质如激素、血浆蛋白的分泌几乎都是通过此类方式而完成的。细胞内合成的分泌性蛋白质通过内质网及高尔基体内的修饰、浓缩、贮存，最后包装在高尔基体衍生的囊泡中，此囊泡与质膜融合而开口，使囊泡内容物渗出胞外，完成胞吐。关于囊泡的移行与胞内微丝的功能有关，移行的导向及膜融合的机制尚未完全阐明。

胞吞作用 细胞摄取胞外大分子物质，如各种多肽激素或血浆蛋白等大分子物质或各种颗粒时，通过胞吞作用而完成。细胞先将被摄取物质与其质膜结合、包裹、内陷，形成袋状，再与质膜分离而形成细胞内囊泡，基本程序与胞吐相反。对颗粒性物质(如微生物或细胞碎片)是通过吞噬作用，形成较大的囊泡来完成的；对于液态物质或小分子溶质则通过泡饮作用，形成小囊泡而完成。

(1) 吞噬作用：主要由体内的一些吞噬细胞如多形核白细胞及巨噬细胞等进行。吞噬了外来的微生物，可以保护机体免受感染；吞噬了细胞碎片或受损细胞则可达到净化的作用。吞噬时膜表面的特异受体与被吞噬颗粒结合，细胞伸出伪足，裹住颗粒，使其与膜融合，形成吞噬泡。

(2) 吞饮作用：在大多数细胞中都能进行。一般通过受体介导，被吞饮的大分子配体与细胞膜表面特异受体结合，并横向移行到特殊质膜凹陷部位有被小窝(coated pit)，其内表面带有网格蛋白(clathrin)，当小窝进一步内陷，最后形成外包网格蛋白的有被小泡(coated vesicle)，网格蛋白则向质膜扩散而重新利用，小泡成为内体(endosome)，在内体中受体与配体分离，随内体伸长而向两极分散，可以分裂成两类小泡：含受体的小泡向质膜扩散，融合入膜，受体则可重新利用，完成受体循环；含有配体的小泡则与溶酶体融合成次级溶酶体，使配体经溶酶体酶催化而彻底分解，也可释放配体或其降解物在细胞内进一步发挥作用。

有些胞吞可以不通过质膜凹陷，也可经不带网格蛋白的质膜形成囊泡，甚至有些大分子可直接穿越质膜，机制尚不详。

细胞膜的信号识别与信息传递功能 各种细胞几乎对环境的物理或化学变化都有一定的识别功能，近年来的研究证明，细胞膜对多种化学信号的识别几乎都是通过相应的特异受体来完成的。已经证明，细胞膜上存在对神经递质、激素、生长因子、抗原、药物、毒物及营养物质等游离分子能特异结合的受体或载体，即使在细胞与细胞之间的识别也是通过对另一细胞膜上的信号分子进行受体－配体的结合而进行的，这在血小板的聚集、微生物的感染、受精过程、免疫细胞的相互作用，乃至胚胎发育及分化过程中都可见到。由此可见，细胞识别主要是细胞膜受体与胞外信息物质(或配体)选择性地相互作用，再通过细胞膜的信息转导，导致细胞内一系列生理生化改变，最终表现为细胞

的生物效应的过程。细胞膜在此过程中发挥了首当其冲的作用。

虽然配体或信息分子可以多种多样，膜上的受体大多为糖蛋白或糖脂蛋白。当受体与配体特异结合时，一般能改变受体的构象，引发其功能变化，而导致一系列的信息转导，乃至细胞内的反应，可促使受体活化，引起各种活性反应，或是使受体处于无活性构象而抑制各种活性反应，从而进一步改变其功能与代谢。

通过此种识别作用，引起的细胞反应，大致上可分为三种类型，即①受体－配体的结合，导致配体的内吞进入胞内（见前文）。②识别后导致细胞在基质上粘着，或与另一个细胞粘着。③识别后，导致复杂的胞内反应，表现为细胞特性或行为的改变。

细胞识别与配体内吞　在肝细胞对血浆糖蛋白的吞饮过程中，已经发现肝细胞膜上有识别配基中半乳糖基的受体。当血浆糖蛋白（如血浆铜蓝蛋白）中糖链末端的唾液酸除去后，暴露出次末端的半乳糖基，则此糖蛋白可迅速与肝细胞膜上受体结合而胞饮进入细胞降解。该受体本身也是糖蛋白，糖链末端含唾液酸与其功能有关。通过此种受体－配体结合，最终加速了血浆糖蛋白的代谢更新。

低密度脂蛋白（LDL）可通过成纤维细胞等的膜上LDL受体而内吞，不仅转运胆固醇进入细胞，还促进了胆固醇在细胞内的代谢与储存。现已发现，Ⅱ型高脂蛋白血症患者是由于LDL受体的基因缺陷，使其不能内吞LDL进入细胞，失去对细胞内胆固醇代谢的调控，从而导致血胆固醇升高。

细胞识别和细胞粘着　生殖细胞的结合、胚胎的发育与分化；病原微生物侵袭细胞、癌细胞转移等，其最初阶段都需通过细胞粘着。已经发现多种细胞的细胞膜上存在着受体糖蛋白，参与细胞间粘着过程，特称为细胞粘着分子（cell adhesion molecule，CAM）。从鸡神经视网膜细胞分离得到的CAM是带有唾液酸链的糖蛋白，有很强的自相聚集的能力，细胞之间正是通过此种膜糖蛋白而识别及粘着的。已发现多种此类糖蛋白，有些粘着依赖于Ca^{2+}，有些不依赖于Ca^{2+}，但是细胞之间的识别及粘着究竟依赖何种分子过程，仍不完全清楚。

细胞与基质的粘着也是通过一些膜受体糖蛋白来完成的，它们与胞外基质中的粘附蛋白质识别而粘着。如成纤维细胞在结缔组织中粘着于纤连蛋白（fibronectin）；上皮细胞粘着于基底膜中的层粘连蛋白（laminin）；成软骨细胞粘连于软骨组织中的软骨粘连蛋白（chondronectin），也均为糖蛋白，这些糖蛋白除了能特异地与相应细胞粘连外，尚能与胶原及蛋白聚糖结合。细胞膜上糖蛋白受体穿过细胞膜又与胞内肌动蛋白等细胞骨架成分相连，起了信息转导作用。因此细胞与基质的粘附蛋白质结合后，不单纯对细胞有固着保护作用，还调控着细胞的生长与分化。如层粘连蛋白结合到上皮细胞可促进上皮细胞生长，而对成纤维细胞的生长却有抑制作用。

细胞识别引起的细胞反应　膜受体与环境中各种调节因素等配基结合后常表现出各种细胞反应，可以是细胞内成分和酶活性的变化，从而改变其代谢模式，可以是激活、也可以是抑制，可以影响细胞的分泌活动，也可以是分化或去分化，或促进生长，影响癌变等。

在膜外层的特异受体与信息分子配体结合后，常通过GTP调节蛋白传递其信息，再影响到内侧膜上某些酶活性的变化而产生第二信使，在胞内进一步发挥作用。常见的第二信使是cAMP及Ca^{2+}等，再通过对蛋白激酶等的活化而改变一些酶或功能性蛋白质的活性，调节着细胞的各种生物学功能（见“激素”条）。

细胞膜病变　细胞膜的复杂结构与广泛功能会因为膜的损伤或分子变异而发生异常，这是许多疾病的重要发病机制。红细胞膜的先天性异常如球状红细胞症的红细胞寿命缩短而易导致溶血性贫血，这是红细胞膜脂减少，对Ca^{2+}的高度通透及细胞内Ca^{2+}增多，渗透压升高而导致细胞胀大所致。肠上皮细胞膜遗传性缺乏葡萄糖转运载体可导致葡萄糖吸收困难而出现渗透性腹泻，在肾小管細胞膜上异常则导致肾性糖尿；而肾小管细胞膜上氨基酸转运载体的缺损则可导致多种氨基酸尿。

多种毒素是损伤了膜的结构与功能而致病的，如致病性葡萄球菌的α－毒素与膜脂作用可形成3nm的小孔，链球菌溶血素则与膜上胆固醇结合而形成小孔，从而改变了膜上离子的通透作用。蛇毒中的磷脂酶A_2，蜂毒中的磷脂酶A_1可破坏膜磷脂，特别易作用于神经末梢而产生各种症状。细菌毒素中霍乱毒素的B亚基在肠腔中可先与肠上皮细胞膜的神经节苷脂G_{M1}结合，使A亚基能伸入膜中作用于G－调节蛋白而激活膜内侧的腺苷酸环化酶，使细胞内cAMP升高而促进肠液分泌，导致腹泻。肉毒杆菌毒素作用于突触前膜而阻滞了乙酰胆碱的释放，使神经冲动传递障碍而出现各种症状；破伤风毒素与抑制性神经突触前膜的神经节苷脂有很强的亲和力，阻滞了抑制性递质甘氨酸释放而导致兴奋症状。

恶性肿瘤引起质膜的变化可以是多方面的，癌基因产物可表现为多种膜蛋白性质和功能的改变，可以表现为癌变时质膜丧失了分化特性，细胞粘着缺陷，接触抑制障碍，膜受体及信息转导异常，膜通透异常，出现异常膜抗原，导致细胞凝集的改变等。

不少内分泌病变不是由于内分泌腺功能异常，而是由于靶细胞膜上激素受体的异常而致，故可总称为受体病。如胰岛素抵抗性糖尿病可以是由于先天性胰岛素受体异常而与胰岛素亲和力降低，或是出现了胰岛素受体抗体，使胰岛素难与受体结合所致；肥胖性糖尿病则由于胰岛素与受体结合而内吞，使膜上受体数减少，使细胞对胰岛素的敏感性降低所致。甲状腺功能亢进是由于甲状腺滤泡细胞膜上的促甲状腺素受体受自身免疫抗体结合而加强了甲状腺的功能所致；如

果是阻滞性抗体，则可导致甲状腺功能减退。肾远曲小管细胞膜的抗利尿激素受体先天性缺陷则出现先天性肾性尿崩症。此外，如重症肌无力是由于肌膜上的乙酰胆碱受体被抗体封闭，使乙酰胆碱难以发挥作用所致。假性甲状旁腺功能减退可以是由于全身性细胞膜 GTP 调节蛋白活性降低所致，因此常合并出现甲状腺功能障碍，性腺功能不全，乃至抗利尿激素作用减退等症状。

总之，细胞膜处于细胞与环境作用的最前哨，环境因素首先作用于细胞膜，膜的病变自然易于成为多种病变的发病机制。

受体

受体(receptor)指能认别并专一结合特定生物活性物质(或称配体)的生物分子，生成的复合物能激活和启动一系列变化，从而导致该活性物质产生最终生物效应。作为配体，可以是体内生成的神经递质、激素、生物活性肽、生长因子，甚至是某些营养物质或代谢中间产物，如血浆脂蛋白、葡萄糖等；也可以是外源进入的药物、毒素，乃至凝集素等。作为受体，主要分布于细胞膜，也有位于细胞内胞液中或各种细胞器，乃至细胞核内。已提取出的受体均为蛋白质。

受体与配体结合特征　包括：

(1) 受体与配体的相互作用是专一性反应：两者之间具有构象互补结合作用。虽然一种配体可以有多种受体，发挥不同的作用，但其结合部位的专一性是其配体作用的必要基础。

(2) 受体与配体结合的亲和力较强：复合体的解离常数 K_d 一般为 10^{-9}—10^{-11} mol/L，从而可以快速地与低浓度配体结合，受体间甚至可出现协同效应，改变其亲和力，有效地出现相应的生物活性。

(3) 受体与配体之间通过非共价结合：因而结合是可逆的，随着配体浓度的变化而改变结合量。

(4) 受体数量有限：一般每个细胞约含 10^4 个某种受体，因此其与配体的结合呈可饱和性。就激素而言，1%—5% 受体与配体结合即可出现生物效应，20%—25%受体与配体结合后即可产生最大生物效应。但是受体量会受配体量、生理状态及环境变化的影响而改变。如过多配体作用可使其受体含量减少，称为减量调节(down regulation)，藉此调节生物效应。

受体作用模式　不同的受体有不同的作用模式，归纳已知的各种模式，大致有以下几种。

(1) 离子通道型：某些膜受体与配体结合后，改变构象，容许某些离子通透加强，影响膜电位，诱发生物效应。多种神经递质以此种模式导致细胞的兴奋或抑制。如突触后膜上的烟碱型乙酰胆碱受体与递质乙酰胆碱结合时，导致受体构象变化，使突触后神经细胞膜的 Na^+、K^+ 通道开放而发生去极化，使神经细胞兴奋。A 型 γ 氨基丁酸受体与 γ 氨基丁酸结合，则受体激活而打开 Cl^- 通道，细胞膜上 Cl^- 内流，使突触后膜超极化而具有抑制作用。甘氨酸受体也控制 Cl^- 通道而具有抑制性作用；谷氨酸、天冬氨酸等兴奋性递质也是作用于受体而增强单价阳离子在膜上通透而导致膜电位降低所致。

(2) 膜受体第二信使型：此类膜受体与相应配体结合而活化，通过鸟苷酸调节蛋白(G 蛋白)转导而激活某种酶活性，在细胞内产生可以传输细胞外配体信息的第二信使，再进一步发挥其调节生物功能的作用。大多数激素、生长因子及许多神经递质均可通过此种受体作用模式，完成其生物功能。①最常见的第二信使是环磷酸腺苷(cAMP)。肾上腺素作用于 β 受体时，通过 G 蛋白转导而激活腺苷酸环化酶，后者可催化 ATP 转变为 cAMP，cAMP 则可促进蛋白激酶 A 活性而使多种酶或功能性蛋白质进行磷酸化修饰，改变它们的功能，调节了细胞内的代谢及功能。但肾上腺素作用于 α_2 受体时，或乙酰胆碱作用于 M_2 受体时，则可抑制 cAMP 的产生而出现相反的作用。其他如血管紧张素 Ⅱ、高血糖素、甲状旁腺素、降钙素，以及各种垂体激素，下丘脑释放激素也主要是以 cAMP 作为第二信使的。②尚有少数激素以 cGMP 作为第二信使的，如心钠肽。③比较多见的尚有利用 Ca^{2+} 及三磷酸肌醇作为第二信使的受体。这是配体与相应膜受体结合后，通过 G 蛋白转导而激活了膜磷脂酶 C，后者使膜中磷脂酰肌醇降解，产生三磷酸肌醇及甘油二酯，在细胞内发挥第二信使作用。三磷酸肌醇作用于内质网膜而促使储存 Ca^{2+} 释放入胞液，甘油二酯则激活依赖于 Ca^{2+} 的蛋白激酶 C，从而促进多种酶及功能性蛋白质的磷酸化修饰，调节了代谢及一些生物功能。肾上腺素 α_1 受体，乙酰胆碱 M_1 型受体、垂体后叶激素及一些释放激素受体也可藉此种模式发挥作用。

(3) 膜受体酪氨酸蛋白激酶模式：此类受体的膜内部分具有酪氨酸蛋白激酶活性，可催化自身及其他蛋白质或酶分子某些酪氨酸残基的磷酸化而调节了细胞内代谢及蛋白质功能。当配体与受体在膜外结合，通过变构即可激活其酪氨酸蛋白激酶活性而调节其生物功能，甚至影响核蛋白而调节其基因表达，胰岛素及上皮生长因子等多种生长因子受体即以此种模式发挥其作用。

(4) 细胞内受体作用模式：配体具脂溶性而易进入细胞膜，则常在细胞内与特异受体高亲和力结合，此类受体可存在于胞液中，甚至是核蛋白，结合配体后可直接作为转录因子特异地结合在 DNA 的特异顺式作用元件上发挥作用，调节基因表达，发挥生物效应。各种类固醇激素，乃至三碘甲腺原氨酸就是如此通过细胞内受体而发挥作用的。

受体的结构特征　膜受体一般为横跨细胞膜的糖蛋白。由单一肽链或多个亚基组成。根据受体功能及氨基酸顺序分析，受体分子一般由三个结构域组成：①

细胞膜外结构域带有糖链，含有配体结合位点。②跨膜结构域位于细胞膜的脂质双层内，不少是富含疏水性氨基酸残基的 α 螺旋。有的受体的跨膜结构甚至在膜内来回屈折数次，如 N 型乙酰胆碱受体由 5 个亚基组成，即 αγαβδ 排成五边形对称结构，每个亚基的跨膜结构域均有 5 段 α 螺旋，富含疏水性氨基酸残基，反覆来回折叠，共同构成细胞膜中的离子通道壁，最内层是带有正负电荷的离子通道内壁，形成 1.5—2.0nm 直径的充水孔道，可以控制阳离子的通透；其他如 M 型乙酰胆碱受体、肾上腺素 β 受体及 α_2 受体、乃至视紫红质（可视为光受体）均在跨膜结构域含有 7 段疏水性 α 螺旋形成 7 次穿越细胞膜的结构。③膜内结构域插入细胞液内，含有与效应物结合的区域，是发挥其生物功能的重要部位。但是，有不少受体在膜内即可作用于 G 蛋白进行转导而扩大其功能，通过 G 蛋白再调节其他酶的作用。胰岛素受体 β 亚基或上皮生长因子的膜内结构域则具有酪氨酸蛋白激酶活性，可以催化并调节其他蛋白质或酶的活性。

细胞内受体主要是一些脂溶性激素受体，未与激素结合时，一般由多个亚基组成，其中有一个以上为激素结合亚基，有两个分子较大的类似于热休克蛋白（heat shock protein）的亚基，后者功能不明，或许有利于稳定受体的作用，受体功能主要由激素结合亚基完成。此亚基之羧基端约 50—250 氨基酸残基处为激素结合部位，富含疏水性氨基酸，藉 α 螺旋及 β 折叠形成疏水袋，以利于与疏水性配体（类固醇激素或三碘甲腺原氨酸）结合；此部位向前约 70 个残基为 DNA 结合部位，富含半胱氨酸、赖氨酸及精氨酸残基，结合了 Zn^{2+}，形成两个“锌指结构”，以利于结合到 DNA 部位；除此而外，氨基端大片肽链顺序在各个受体中变动很大，可能由此形成的空间构象有利于将受体结合到染色质的不同部位，发挥特异性的调节功能。由于此类受体几乎都在细胞核内发挥作用，一般认为激素与受体结合引起的变构可使其从热休克蛋白解离出来，从而能以高亲和力与配体及 DNA 结合，部分受体可以结合到调节基因上游特异的激素反应元件，促进转录，加速合成某些蛋白质而调节细胞功能。

受体病 一些神经递质、激素，乃至生长因子都需通过受体发挥作用，决定生理效应，当受体不能正常作用，则导致细胞功能或代谢异常，形成受体病。已知许多激素功能异常实际上由于受体异常所致，可有以下三种类型。

（1）受体抗体引起的病变：如胰岛素抵抗性糖尿病中，尤其是黑棘皮病 B 型，常由于产生胰岛素受体抗体，使胰岛素反应降低而发生糖尿病。甲状腺功能亢进则由于促甲状腺素受体受相应抗体的刺激而发病。重症肌无力则由于 N 型乙酰胆碱受体的自身抗体大量产生，受体与抗体结合而内吞，使膜上受体减少，难与乙酰胆碱作用而影响肌纤维反应。哮喘也可以是由于肾上腺素 β 受体被自身抗体阻滞而影响支气管扩张所致。

（2）受体缺损使配体难以作用：先天性肾性尿崩症，主要由于抗利尿激素受体的先天性缺陷，以致抗利尿作用丧失。假性甲状旁腺功能减退则常由于肾脏甲状旁腺素受体缺陷所致。睾丸女性化综合征则由于雄激素受体缺陷，而原发性肾上腺皮质功能减退既可以是促肾上腺皮质激素受体的自身抗体，也可以是该受体缺损而引起。总之，受体的先天性缺陷，乃至缺乏均可导致各种类型的受体病。

（3）受体调节异常引发病变：如肥胖病及 II 型糖尿病患者往往糖耐量降低，出现胰岛素抵抗性，系由于靶细胞膜上胰岛素受体因减量调节而减少，即使血中胰岛素含量升高，也难以引起脂肪组织、肝及肌肉的反应，一旦体重减轻则可改善受体含量，而糖耐量趋于恢复。目前认为有些肿瘤细胞的无控制生长与某些生长因子受体异常增多有关。

离子通道

离子通道（ion channel）是指膜脂质双层中允许离子通过的特殊蛋白结构。它是随着膜的化学成分和分子生物学的进展，在 Hodgkin 等提出决定膜通透性的“粒子”的基础上逐渐形成的概念。由于发现当膜的通透性增大时，离子通过膜的速度和方向，受它们各自的电化学梯度所控制；并且离子运动可以在数毫秒内完成，因此当时推测膜上具有间隙或孔洞。这是生理学中膜兴奋时广泛使用的通道一词的原始含义。离子通道大多具有传送离子与识别并选择离子种类的专一性特性。

分类 离子通道按其通道开放特点可分为两大类：非门控离子通道和门控离子通道。

非门控离子通道 这类通道总是处于开放状态允许离子随时出入，不受外界有关信号控制，又称为渗漏离子通道。它在维持膜静息电位方面特别重要。膜上的 K^+ 非门控通道使 K^+ 由细胞内向细胞外扩散，这形成了可兴奋细胞膜静息电位。现在认为膜上也有 Na^+ 非门控通道，静息时通透性非常小，Na^+ 内流量也很小，效应很小，但不能否认 Na^+ 非门控通道。Na^+、K^+ 通过非门控通道的被动扩散由 Na^+-K^+ 泵的主动活动不断地精确平衡，膜两侧的电荷分隔或静息膜电位才能保持稳定和恒定。

门控离子通道 这类离子通道只是瞬间开放，称激活；或很快即关闭，称失活。它在失活时不能再被激活，要从失活状态恢复到备用状态时才能再度被激活。大多数门控通道在细胞静息时处于关闭状态，称备用状态。其开放的概率受膜电位变化、配体结合或膜的伸展（机械因素）等因素影响。这类通道为主动性门控（gating）通道，即由“闸门”（gate）控制的通道。有人提出有些细胞膜上具有两类门：激活门和失活门。两门

同时开放时，才能被激活，细胞激活后，失活门关闭称为失活，如激活门关闭则称为去激活。

电压门控离子通道　离子通道的开放和关闭受一定的电压控制者称为电压门控通道。要指出的是通道的离子选择性和决定通道开放或关闭的机制是相互独立的，后者即称之为门控。

(1) Na^+通道：已知Na^+通道是一种蛋白质，其螺旋结构穿过膜24次。它属电压门控通道，是在动作电位发生期间突然开放，Na^+借电化学梯度而流入细胞内。这类Na^+通道内有一个电位控制的门，这个门是通道孔的一个组成部分。在膜的脂相中，有一种带电荷的感受装置，当膜电位变化时，通过这个感受装置，起着开关通道孔的作用。膜电位变化对这些与蛋白质结合的电荷产生一种作用力，这些电荷就移动，导致蛋白质分子构象发生变化，从而使通道开放。这种与膜结合的电荷运动产生一种电容电流。这种与Na^+通道激活有关的门控电流，直到20世纪70年代才用极敏感的技术，首先在枪乌贼巨轴突上测出。与通道激活相反，Na^+通道失活看来是一种对电压不敏感的过程，可被作用于通道细胞内侧面的蛋白酶以及影响酪氨酸、赖氨酸和精氨酸等氨基酸修饰试剂可逆地阻断，因而推测，暴露在膜的细胞内侧面表面通道部分对介导失活过程可能是重要的。在神经和肌细胞，Na^+通道对动作电位的产生和神经冲动的传导具有重要作用。Na^+通道阻断剂河豚毒(tetrodotoxin，TTX)选择性地作用在细胞膜外，因此向细胞内注射TTX无效。乌头碱为Na^+通道激动剂，它能使Na^+通道开放。

(2) K^+通道：K^+通道种类繁多，如渗漏K^+通道、电压门控K^+通道、异常K^+通道、Ca^{2+}依赖性K^+通道、Na^+依赖性K^+通道和神经递质与第二信使调节K^+通道等。它们分别对兴奋的传递、心脏起搏点的激活、膜电位的复极化、Ca^{2+}的输入、神经递质的释放和受精作用等细胞功能有重要意义。

(3) Ca^{2+}通道：Ca^{2+}通道是直接提高细胞内Ca^{2+}浓度的途径。神经末端通过外吐作用释放乙酰胆碱的过程，与电压门控Ca^{2+}通道的开放使Ca^{2+}进入胞内直接有关。Ca^{2+}通道又可分为T、N、L三型。T型为瞬间型(transite)，L型则长持续型(long lasting)，N型则为介乎T和L型两者间的。

(4) Cl^-通道：Cl^-通道存在于许多细胞膜上，它与膜电位的产生也密切有关。在上皮细胞，Cl^-通道对盐的吸收与分泌非常重要，例如膀胱上皮细胞上Cl^-通道失活往往引起膀胱纤维化疾病。

配体结合门控通道　也称化学控制通道，如Ca^{2+}依赖性K^+通道，Na^+依赖性K^+通道等。乙酰胆碱受体是典型的配体门控阳离子通道。它把细胞外化学信号转变为电信号。当乙酰胆碱分子与突触后神经膜或细胞膜上的受体结合后，使受体通道复合体打开中心孔，使K^+和Na^+能出入细胞。

机械控制通道　其开放、关闭受膜的机械因素(如膜的伸展)控制。如内耳耳毛的振动能控制通道的开放或关闭。

离子通道的特性　有人对钠离子通道的专一性进行研究，发现它的选择性只是相对的，而且提出钠通道在细处呈3nm×0.5nm的矩形切面，认为较大的离子如K^+不易通过是由于几何学原因，即通道过于狭窄。但是不可否认离子通道的选择性，利用一些毒物或药物能够选择性地阻断膜对某种离子的通透，但不会影响其他离子的通透：如TTX可以阻断膜兴奋早期对Na^+通透性增高，但不能阻断K^+的通透性增高；又如四乙基胺可单独阻断膜对K^+的通透，但不影响Na^+的通透。上述研究也说明了不同离子有不同的通道。由于应用通道阻断剂和核素标记等技术，对离子通道的分布、作用机制等又有了进一步认识。如实验表明Na^+与Na^+通道蛋白分子作1:1结合，由此可以确定Na^+通道在膜上的分布数目和分布密度。Na^+通道蛋白质正在被提纯分离，关于它的分子结构和特性已有不少认识，如电鳗通道含1 820个氨基酸残基。由于Na^+、K^+等离子带有电荷，它们的跨膜通量决定跨膜离子电流的大小；在膜电位固定不变的情况下，此电流的大小正反应了膜电阻或其倒数即电导的变化，即膜对离子通过的难易程度的变化，也就是通透性的定义，通透性在不同情况下是可以改变的，因此Na^+电导、K^+电导和Ca^{2+}电导也可以改变。

细胞连接

细胞连接(cell junction)是指相邻细胞的细胞膜接触区特殊分化形成的连接结构，其作用是加强细胞间机械联系，协调细胞间的功能活动，维持组织结构的完整性。细胞连接存在于各种相互紧密接触的细胞之间，根据其结构与功能的不同，可将细胞连接分为四种：紧密连接、中间连接、桥粒和缝隙连接。在某些部位，常见几种细胞连接紧挨在一起，两种或两种以上细胞连接靠近的结构，称为连接复合体(junction complex)。研究细胞连接的结构，除光镜外，尚需用超薄切片和冷冻断裂的电镜技术进行观察。

紧密连接(tight junction)　普遍存在于腔道上皮细胞靠近管腔端的相邻细胞膜间。在连接区相邻细胞膜的质膜外层呈点状融合，立体上看这些点状融合是相邻细胞膜上特异蛋白质共同构成条状或束状结构，在切面上可见多个对合点。紧密连接除有细胞机械性连接作用外，尚能防止物质双向渗漏，即可防止管腔内的物质通过细胞间隙进入组织间隙，又可防止组织间隙的物质进入管腔，如肠上皮细胞的紧密连接防止体内营养物质渗入肠腔。

中间连接(intermediate junction)　又称带状桥粒。常位于紧密连接的下方，这种连接为长短不等的带状围绕上皮细胞的顶部，将相邻细胞粘在一起。细胞间

有宽约 15—20nm 的细胞间隙,其中有低密度的丝状物连接两侧的细胞膜。在细胞膜的胞质面附着有薄层致密物质和细丝束,细丝为肌动蛋白丝。中间连接见于上皮细胞间和心肌细胞间,除有粘合作用保持细胞形状外,尚可传递细胞收缩,使相邻细胞同步运动。

桥粒(desmosome) 又称点状桥粒。是相邻细胞间斑块状的连接点,直径约 0.5μm。该处细胞间隙宽约 20—30nm,内含低密度的丝状物,中央有一条暗线;两胞膜内面各有一由致密物质构成的圆板状附着板,胞质中大量张力丝附于附着板,后又折返胞质中,伸展到整个细胞内部,形成具有张力的网状结构。附着板处还有一些更细的丝,穿过细胞间隙,与间隙内细丝相连。桥粒是一种很牢固的细胞连接,把相邻的上皮细胞结合成一个整体,当上皮受外力机械作用时,防止细胞过度变形或损伤,并能将作用于细胞的张力分散到整个上皮与其下面的组织中去。桥粒见于心肌的闰盘和易受机械性刺激或摩擦的皮肤和食管的复层扁平上皮中。

半桥粒 位于上皮基底面与基膜相邻面,为半个点状桥粒结构,这种结构为桥粒的一半,它将上皮细胞牢固地附着于基膜上,防止上皮细胞与基膜脱离。

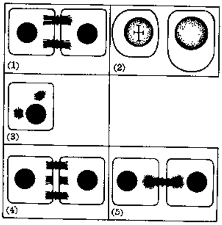
缝隙连接(gap junction) 细胞连接为盘状结构,其直径大小依组织而异,最大可达 1.0μm。细胞间隙仅 2—3nm。相邻细胞膜中有许多分布规则、间隔相同的颗粒组成,这些颗粒称为连接子。用冷冻蚀刻等方法研究证明,每个连接子直径 6—8nm,间距 9—10nm,中央有一直径 1.5—2nm 的通道。每个连接子由 6 个亚单位(缝隙连接蛋白)组成,亚单位呈六角形圆柱体。相邻两细胞膜中的连接子彼此相接,中央管道相连,成为相邻细胞间的直接通道。缝隙连接除有机械连接作用外,它可使分子量小于 1 000—1 500 的分子通过,如维生素、氨基酸、核苷酸、激素和离子等,还可在细胞间传递化学信息,协调细胞间功能以及调节细胞的增殖和分化。缝隙连接的电阻低,在心肌细胞间、平滑肌细胞间和神经细胞间可直接传递电冲动。钙离子浓度与间隙连接管道的开放与关闭有关,当 Ca^{2+} 浓度增加时,管道关闭;当 Ca^{2+} 浓度下降时,管道重新开放。细胞癌变时缝隙连接数减少,细胞间通讯受阻,癌细胞生长失控而致使快速生长(见"细胞通讯"条)。

细胞连接病

(1) 桥粒障碍:表现有桥粒增多(见于皮肤角化棘皮瘤及炎症增生性滑膜炎)、丧失(各种癌,作为细胞去分化和浸润性生长的表现),胞浆内移位(如鳞形细胞肿瘤、受病毒感染的羊膜细胞等),异种性和复合体形成(见图)。

(2) 紧密连接(闭锁小带)障碍:高血压时血管内皮由于承受增强的机械负荷,使细胞膜单位面积上的紧密连接增多,这可能是适应性反应的表现。在炎症渗出过程中血管内皮细胞间闭锁小带松散,是引起通透性障碍的形态学基础。

(3) 缝隙连接障碍:在各种低氧症及其他细胞损伤时,Ca^{2+} 和 H^+ 能将连接中带负电荷的镶嵌蛋白中和使其呈晶状聚集,从而使微孔收缩,细胞结合中断,发生细胞离解,进一步发展,受损细胞可从细胞联合中分离出来。



桥粒病理简图

(1) 增多 (2) 丧失 (3) 胞质内移位

(4) 异种性 (5) 复合体形成

细胞通讯

多细胞生物中,随着细胞分工的精细,细胞之间通过精巧复杂的信息网,传递信息,协调生物体内各细胞之间的代谢与功能,称为细胞通讯(intercellular communication)。有直接通讯和间接通讯之分。

直接通讯 细胞之间有多种方式相互连接,关于通过质膜表面分子直接相互接触而传递信息的过程很少了解。目前,已知缝隙连接(gap junction)是直接通讯的重要结构基础。缝隙连接是在相邻细胞质膜间约有 2—4nm 的缝隙时,藉助于缝隙连接蛋白(connexin),以6个圆柱状亚单位方式围成圆筒形的连接子(connexus),穿过质膜,圆筒内径约为 1.5nm 的通道,相邻细胞两层质膜的许多连接子则各相对应连接,通道相通,使两细胞胞液中的小分子物质可以通过此通道而互相交流,传递信息。故此种缝隙连接,从功能上讲,属于通讯连接。用电极测试,已证明各种无机离子可以藉此自由通透,如 H^+、Ca^{2+} 等;用荧光标记的各种分子测试,证明分子量在 1 000—1 500 以下的水溶性小分子可在细胞间隙孔道中通过,故单糖、氨基酸、核苷酸及维生素等可通过此方式在相邻细胞间转运,但生物大分子如蛋白质、核酸、多糖则不能。用放射标记的胸腺嘧啶核苷也证明在具有缝隙连接的细胞之间可以自由通过而参与核酸的生成,突变而丧失此种连接的细胞株则不能进行。

通过缝隙连接的直接通讯有其重要的生理意义。

主要可以导致邻近细胞活动的协调，这是依赖于 Na^+、K^+、Cl^- 及 Ca^{2+} 等离子或小分子代谢物如 cAMP 的快速双向转运而实现的。例如分散的心肌细胞可以各自独立收缩，通过缝隙连接后，离子的转运而可导致心肌的同步收缩；平滑肌的蠕动，上皮细胞协同的纤毛运动，神经组织中细胞动作电位在细胞间快速扩展的电突触等，均有赖于此种方式传递信息。

在早期胚胎时期，血液循环尚未发育时，依靠此种缝隙连接的通讯，可以分配营养物质、调节生长及代谢；细胞分化时，不同的组织之间会失去此种连接，可能仅在同种细胞之间仍藉此种缝隙连接进行信息沟通，调节分化过程。

远离血液供应的骨细胞及眼晶状体细胞也藉此通道更快速地获得营养物质，进行相互协调的代谢，以维持正常功能。

已经证明缝隙连接的孔道直径会受胞液 Ca^{2+} 浓度的调节。$[Ca^{2+}] < 10^{-7}$mol/L 时，孔道处于完全开放的状态，随着浓度的升高而孔道变窄，大于 5×10^{-5} mol/L 时则完全关闭，这具有保护意义。因为正常胞液$[Ca^{2+}]$常小于 10^{-7}mol/L，大量储存于线粒体及内质网，当细胞损伤或膜破坏时，细胞外液的 Ca^{2+} 返流入胞液，或细胞代谢功能下降时，胞液 Ca^{2+} 难以泵入线粒体及内质网，均可导致胞液$[Ca^{2+}]$升高，此时缝隙连接通道的关闭，可以避免损及邻近细胞。现已发现，围成此孔道的 6 个柱状亚基，在无 Ca^{2+} 时倾斜排列而形成中央孔道，当$[Ca^{2+}]$为 5×10^{-5}mol/L 时则垂直排列，导致胞液端孔道关闭，从而调节了孔道的大小，也调节了细胞通讯。

间接通讯 随着细胞分化形成组织与器官，间接通讯显得更为重要。这是通过细胞分泌化学物质作为信息分子，通过血液转运，或经局部细胞间液中弥散而将信息传递到各种靶细胞的。信息分子种类很多，基本上可区分为激素和神经递质两大类。

激素 早年以特殊分化的内分泌腺或内分泌组织所合成并分泌的化学物质，经血液运输到一些靶组织或靶细胞，从而传递信息，进行细胞间通讯，调节靶细胞的代谢过程或生理活动者，称为激素。随着激素研究的进展，许多激素并不依赖于血液运输而具有局部弥散而发挥作用的；作用上也不限于刺激或兴奋，有些是具有抑制作用，还影响到生长与发育。更值得注意的是分泌激素的组织也不限于特殊分化的腺体或组织，许多体细胞乃至胚胎细胞都具有分泌某些信息分子而进行间接通讯的功能，甚至随着生长、发育的不同阶段可以释放不同的信息分子以协调各组织、器官的代谢与生理活动。根据激素所作用的靶细胞的远近，分为三种作用类型。

(1) 内分泌激素：传统的内分泌腺或内分泌组织分泌的，通过血液转运到远距离靶组织而发挥作用的激素，属于此类。如各种垂体激素、胰岛激素等多肽或蛋白质类激素；甲状腺激素及肾上腺髓质所分泌的肾上腺素等酪氨酸衍生物激素；以及肾上腺皮质或性腺所分泌的一些类固醇激素。整个内分泌系统最终受控于下丘脑。

(2) 旁分泌激素：激素分泌后通过细胞外液中局部弥散而作用于邻近的其他细胞，进行局部快速通讯，发挥调节作用。如胰岛 δ 细胞释放的生长抑素作用于胰岛内 α 及 β 细胞，抑制其分泌高血糖素及胰岛素，协调细胞间的作用。

(3) 自分泌激素：激素分泌后，仍作用于自身相同的细胞，藉此信息分子，快速通讯，扩展其作用。如血小板产生的血栓烷(TXA_2)释出后仍作用于血小板，促进血小板聚集而发挥其作用。

神经组织中产生并分泌的多种神经肽，结构上与胃肠道激素相似，而胰岛激素几乎是相同的，但神经肽的大多数是通过旁分泌及自分泌的方式发挥间接通讯作用而调控神经原的活动或神经递质的作用的。

多肽生长因子是多种细胞分泌的信息分子，结构上均为多肽或蛋白质，种类很多，命名不统一，通常所称的细胞因子、淋巴因子、集落刺激因子、转化生长因子、肿瘤坏死因子、白介素等均属此类。它们也主要以旁分泌方式进行各种细胞之间的通讯，或在同种细胞之间进行自分泌方式的间接通讯。

神经肽或多肽生长因子对靶细胞的作用机制与传统的激素十分类似，均以信息分子作为配体与靶细胞膜上受体进行特异结合，导致受体变构，促发细胞内产生第二信使如 cAMP、Ca^{2+} 等在细胞内转导信息，调节细胞的代谢与生理活动。乃至发育与分化(见“生长因子”条)。

神经递质 神经原藉助于合成并释放神经递质在突触间隙中传递信息，作用于靶细胞的突触后膜，非常快速地诱发突触后膜的电位变化，调节靶细胞的活动。远离神经原细胞体的突触，则通过长短不一的神经纤维，藉助于膜电位的变化而将信息传递到神经末梢的突触前膜，诱发神经递质的释放。神经递质作为信息分子在间隙大于 20nm 的突触前后膜之间，藉局部弥散而传递信息(称化学突触)，完成神经冲动的间接传递。经典的神经递质有乙酰胆碱、儿茶酚胺类(包括去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺)及一些氨基酸类递质，但也有少数肽类物质如 P 物质、缩胆囊肽及一些内阿片肽也可作为神经递质。这类信息分子作用快速，但也迅速灭活，达到快速传递通讯信息的作用。

生长因子

各种细胞分泌的并能调控一些细胞增殖、分化等多种生命活动的多肽类物质，均可统称为生长因子(growth factors)，或称细胞因子(cytokine)。此类因子涉及面广，名称很不统一。与免疫有关的曾称为淋巴因子(lymphokine)，或称为白介素(interleukin, IL)；与造血

有关的又称为集落刺激因子（colony stimulating factor，CSF）。生长因子来源多，功能复杂，种类也多，但均起着细胞间传递信息的作用。

生长因子种类 激素中的胰岛素，可以认为是最早发现的生长因子。近年从发现神经生长因子（NGF）开始，相继发现了多种细胞的生长因子，至今已不下百种，并就其结构与功能进行了大量的研究。根据其肽链结构的同源性，可将多数生长因子归并为几个家族。

（1）EGF家族：包括表皮生长因子（EGF）、转化生长因子α（TGF－α）、牛痘病毒生长因子（VGF）。此外尚有Shope纤维瘤生长因子（SFGF）及粘液瘤生长因子（MGF）。

（2）PDGF家族：包括多种亚基不同的血小板源生长因子，如PDGF－AA、PDGF－BB及PDGF－AB，均为二聚体。

（3）IGF家族：包括胰岛素、胰岛素样生长因子Ⅰ及Ⅱ（IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ）。

（4）FGF家族：包括酸性及碱性成纤维细胞生长因子（aFGF、bFGF）以及成纤维细胞生长因子3、4及5（FGF－3，FGF－4，FGF－5），最近又发现了FGF－6及FGF－7。

（5）TGF－β家族：包括转化生长因子TGF-β1—5五个成员，通常将其列为负调控因子。

（6）NTF家族：神经营养因子（neurotrophic factor）家族中包括神经生长因子（NGF）、脑源神经营养因子（BDNF）及神经营养因子Ⅲ（NT-3）。尚有并非同源的生长因子参与促进神经生长。

（7）其他：白介素（IL）至今已发现并定名的有18个成员，虽非同源，但均为免疫系统产生而又作用于淋巴细胞的生长因子，其中有些尚有造血作用。具有造血功能的集落刺激因子则有不同源的巨噬细胞集落刺激因子（M－CSF）、粒细胞集落刺激因子（G－CSF）及粒（巨）噬细胞集落刺激因子（GM－CSF），其中G－CSF与IL－6同源，IL－3曾称为多集落刺激因子（multi－CSF），连同IL－1、IL－2、IL－4、IL－5均有造血功能。此外，红细胞生成素（EPO）也参与造血。干扰素（INF）也属细胞因子，但INFα及β属同一家族，与INF－γ并不同源。至于肝细胞生长因子及肿瘤坏死因子等的研究，目前也有较大进展。

生长因子的来源 各种生长因子的来源，随着研究的深入而显示出其多样性，分布往往甚广。早期从小鼠颌下腺纯化出NGF，以后从蛇毒、豚鼠前列腺、牛精囊腺等外分泌腺中都发现含有较高浓度的NGF，人胎盘及其他组织中也都含有。EGF也有类似的来源，人乳及各种体液中都有一定的含量，而以精液及前列腺液中含量较高，其他各组织含量均较低。一向以为来源于血小板的PDGF，在表皮、结缔组织、肌肉及神经组织，乃至造血细胞中均有表达，各种转化细胞中常有分泌。肝脏是IGF的重要来源，但许多胚胎及成年组织中均可合成。FGF最初从大脑及垂体中分离出来，但是许多对FGF有反应的细胞也能产生，如培养的成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、粒细胞、肾上腺皮质细胞、星形胶质细胞等，并能促进自身细胞增殖。即使主要来源于免疫学系统的白介素也有许多其他来源，如IL－1主要来源于单核细胞，几乎所有细胞都能产生；IL－6主要来源于淋巴细胞，但也有来自单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞及肝细胞等也有来源。集落刺激因子的来源也相当广泛，如成纤维细胞、子宫内膜及一些间质细胞等均可合成。

生长因子的功能特点 生长因子功能复杂多变①可以对靶细胞促进生长、分化、进行正调节；也可发挥抑制作用，进行负调控。如EGF对多种细胞是有丝分裂原，从而促进细胞增殖，但对毛囊细胞则可抑制其有丝分裂而有脱毛作用。白介素可以控制淋巴细胞活性，但对肌细胞、肝细胞及内皮细胞等则可影响生长与分化。②生长因子之间具有协同或拮抗作用，如EGF存在时，TGF－β可抑制成纤维细胞的增殖；而在PDGF存在时，TGF－β却能促进成纤维细胞的增殖。在造血细胞中，IL－4能加强M－CSF、G－CSF和EPO的有丝分裂原效应，却能拮抗IL－3的有丝分裂原作用。③生长因子虽可通过血液循环作用于远距离的多种靶细胞，但更多具有旁分泌及自分泌特性。作为旁分泌可作用于组织中邻近的细胞，作为自分泌还可作用于分泌该生长因子的细胞自身。多种正常细胞或癌变细胞分泌的生长因子可作用于细胞自身，对癌变细胞的恶性转化可能与自分泌加强有关；对正常细胞，通过自分泌，则可改变该细胞对外界刺激的应答能力。

生长因子的靶细胞范围已随着研究的深入而更为宽广。如IL－1不仅作用于免疫系统，也能作用于角质细胞、成纤维细胞、软骨细胞等；IL－6除了调控B淋巴细胞的生长外，还能调节肝细胞及嗜铬细胞的蛋白质合成。NGF不仅作用于外周及中枢的多种神经元，也作用于肥大细胞、单核细胞、粒细胞及淋巴细胞。各种集落刺激因子的作用不限于造血，还有增强机体防御能力的作用，可以激活巨噬细胞、粒细胞等杀伤肿瘤细胞的功能。EGF的作用范围更广，除了促进各种表皮细胞的增殖外，对肝、骨、脂肪细胞、平滑肌、神经元及神经胶质、T细胞及一些内分泌细胞等都有作用，大多为增殖，但也抑制某些腺体的分泌。FGF除了对培养的成纤维细胞有促有丝分裂活性外，对许多种细胞，尤其是来自中胚层和神经外胚层的大部分细胞均有促有丝分裂的作用，还能改变细胞的趋化性，诱导或阻抑特殊蛋白质的合成与分泌，调节内分泌和神经功能，对细胞分化也有调节作用，尚可作为血管生长因子而促进血管新生。

生长因子的作用方式 各种生长因子主要通过靶细胞特异受体介导而发挥作用，已知的各种生长因子受体的膜外结构域是该生长因子的特异结合部位，跨膜后的膜内结构域大多具有酪氨酸蛋白激酶活性，如

胰岛素、PDGF、FGF及EGF等均如此。当生长因子与受体在膜外结合，可导致受体构象变化，即可引起受体聚合，又可使膜内部分激活其酪氨酸蛋白激酶活性，此种激酶活性既能催化受体自身的酪氨酸磷酸化、又能催化膜上或膜内其他底物蛋白质的酪氨酸残基磷酸化，从而在信息传递过程中放大其作用。有的如EGF、PDGF等还能催化激活磷脂酶C，从而加速膜内磷脂酰肌醇二磷酸水解，产生第二信使三磷酸肌醇(IP_3)及甘油二酯(DG)，增强了磷脂酰肌醇信息传递通路，使胞液Ca^{2+}浓度升高及蛋白激酶C活性增强，进一步调控细胞内代谢与细胞增殖及分化，控制各种生命活动。部分生长因子受体并无酪氨酸蛋白激酶活性，如部分白介素仅是通过特殊的受体结合蛋白来传递信息的，机制不完全了解。

近年来发现，某些生长因子在细胞核内存在着特异结合位点，如NGF作用于神经之后，能通过轴浆运输到细胞核，在特异位点结合，EGF、FGF、PDGF也可在多种组织的细胞核中进行特异位点结合。此种结合可能在非组蛋白而作用于染色质的活性转录区，从而参与基因调控，影响细胞的功能。

生长因子对细胞生长发育的调控 已经证明，PDGF、FGF等生长因子可促进静止细胞从细胞周期的G_0期转为G_1期，开始进入增殖；IGF-1及EGF则能使细胞始动DNA的合成。在发育过程中，碱性FGF具有诱导中胚层的活性，TGF-β_1则有协同增效作用。TGF-β_2单独也有诱导作用，可见TGF-β在胚胎器官的形成中具有重要的调节作用。EGF可促进胚胎肺的成熟，胎儿小肠和结肠上皮已出现了EGF受体，出生后，母乳中的EGF有利于肠上皮出现某些消化酶。

此外，肝细胞生长因子(HGF)与肝再生密切相关；NGF的主要功能是调节发育中某些神经细胞的分化，并维持其生存，促进其生长。各种造血生长因子包括IL-1、IL-3、IL-4、IL-6等及一些CSF共同协调着各种血细胞的生长、发育与分化。显然各种细胞的生长发育都离不开生长因子的作用。

生长因子与细胞癌变 生长因子对细胞生长的调节与癌基因关系密切，癌基因蛋白能通过多种方式破坏生长因子对细胞增殖的正常信息通路。有些癌基因可以编码生长因子类似物，并通过自分泌而刺激细胞增殖。如癌基因v-*sis*编码的转化蛋白与PDGF的β链相似，v-*sis*与c-*sis*的产物在成纤维细胞膜上可与PDGF受体结合，并诱导其酪氨酸磷酸化。可能某些生长因子的异常表达，可导致细胞生长失常而癌变。癌基因蛋白也可能是某种生长因子受体，或生长信号通路中某一成分的同源物，如癌基因*erb*-B编码蛋白与EGF受体相似，Fms蛋白与M-CSF受体同源，更多的癌基因蛋白具有酪氨酸蛋白激酶活性，此外有些癌基因蛋白具有丝氨酸蛋白激酶活性，与蛋白激酶C相似而可调节细胞代谢及生长分化。有些癌基因的表达可被某些生长因子激活而过度表达。这些情况都有可能引起细胞癌变。已有证明，FGF-5过度表达可转化成纤维细胞，不少肿瘤细胞可以自泌生长因子如FGF或IGF等。TGF-α不仅是多种细胞的有丝分裂原，对某些细胞则具有转化活性，都说明细胞癌变发生了生长因子表达异常。但是也必须注意一些生长因子的负调控作用，如TGF-β对大多数癌细胞是生长抑制因子，肿瘤坏死因子(TNF)及干扰素也类似，它们的失常也影响肿瘤细胞的生长与分化，这方面的情况已引起了肿瘤治疗上的注意。

肿瘤转移与肿瘤细胞的运动和侵袭有关，已经发现转化细胞可以产生自泌运动因子(autocrine motility factor)，对恶性细胞的侵袭和转移起作用。已经证明IGF是人黑色素瘤细胞运动的强刺激物。神经生长因子也能刺激小鼠胚胎癌细胞的运动，这或许是恶性肿瘤发生转移的基础。

生长因子与创伤愈合 细胞增殖与分化也是创伤愈合过程的重要活动，许多生长因子可在局部发挥增殖分化效应，关系密切。它们分别能在创伤部位使上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、肝细胞等分裂增强，并进行趋化性转移，或分泌某些基质成分而有利于创伤愈合。其中PDGF、FGF可推动G_0和G_1期细胞进入分裂前的感受态；EGF、TGF-α、IGF-1和胰岛素则可促使感受细胞向S期过渡，从而合成DNA。在组织修复过程中，此种增殖是有节制的，又必须依靠一些生长因子来抑制某些细胞的分裂，并促进分化。如TGF-β、FGF、NGF及TNF在一定条件下可抑制某些细胞的有丝分裂，并在抑制增殖过程中促进细胞结构与功能的分化。如TGF-β在抑制内皮细胞分裂时可导致细胞分化，促进细胞间连接及基膜形成等。

细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix)又称间质，是指存在于细胞之间，甚至粘接在细胞表面的非细胞物质的总称，它构成细胞生存的微环境。细胞外基质包括各种形状的大分子，也包括充填于其间由水、电解质、营养物和代谢产物等形成的体液(血浆、组织液和淋巴液)。组织学上将呈细丝状的有形成分为纤维(fiber)，如胶原纤维、弹性纤维和网状纤维；呈均质状无定形的胶状物质为基质(ground substance)和不断循环更新的组织液。细胞外基质具有支持、连接、保护及营养细胞的作用。还通过细胞外基质中的大分子与细胞表面或细胞内分子的直接或间接作用，对细胞的形状、代谢、分化、发育等生理活动产生影响。机体不同部位的细胞外基质的质与量存在差异，如组成上皮、肌肉和神经等组织的细胞排列紧密，细胞外基质较少，而结缔组织的细胞分散，则含有较多的细胞外基质。细胞外基质的异常改变与机体的病变密切相关。

构成细胞外基质的大分子主要有形成纤维的胶原

及弹性蛋白，以及构成基质的蛋白聚糖及各种糖蛋白。在不同的细胞外基质中它们的含量及结构组成也有差异，显然与它们的功能不一样有关。

胶原（collagen） 约占人体蛋白质总量的 20%以上，在不同的组织中分别由成纤维细胞、平滑肌细胞、成骨细胞、软骨细胞和某些上皮细胞合成、分泌。胶原蛋白分子由三条相同或不同的 α 多肽链（α_1，α_2，α_3）组成。α 链的氨基酸残基约有 1 000 个，特点是甘氨酸、脯氨酸及羟脯氨酸含量丰富，不含或很少含色氨酸、酪氨酸及甲硫氨酸。在动物组织中羟脯氨酸仅见于胶原，通过测定其在组织中的含量可以估计胶原的含量。已发现组织中的胶原类型有 10 多种，分别具有不同的化学及免疫学特性，是不同结构基因的产物。

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原合称间质胶原（interstitial collagen）。Ⅰ型胶原主要由两条 α_1 链和一条 α_2 链组成，Ⅱ、Ⅲ型都由三条 α_1 链组成。三条 α 链均以右手超螺旋结构盘绕在一起形成原胶原分子（tropocollagen），由原胶原分子组合成原纤维（fibril）或微原纤维（microfibril），再由原纤维粘合成胶原纤维（collagenous fiber）。胶原纤维新鲜时呈白色，H－E 染色呈红色，电镜观察可见周期性横纹。Ⅰ型胶原分布很广，主要存在于皮肤、肌腱和韧带中，具有很强的抗张能力。Ⅱ型胶原的分布局限于透明软骨、椎骨髓核及玻璃体中，具有较强的抗压能力。Ⅲ型胶原广泛分布于伸展性较大的组织，如结缔组织、血管壁及胎盘等处。在胚胎发育过程中，Ⅰ型和Ⅲ型胶原的分布将发生显著改变，胚胎组织中Ⅲ型胶原较丰富，而分化完全的组织则以Ⅰ型胶原为主。在炎症反应及创伤愈合的早期，胶原的表达又会向胚胎化方向转变。在某些病理情况，如肝、肺等脏器的纤维化，胶原的正常合成过程激活，胶原的超微结构、分布及各型胶原的比例也都有改变，表现为Ⅲ型胶原显著减少，Ⅰ型胶原显著增多，且胶原中赖氨酸残基的羟化程度降低。

Ⅳ型胶原由两条 α_1 链和一条 α_2 链组成，再聚合成交叉结构的巨分子，主要分布于各种基膜之中。

在功能上，胶原除了构成具有抗张力的骨架外，还通过与细胞之间直接或间接的连接，影响细胞的形态、运动、骨架组装、增殖及分化。细胞与胶原的结合有一定的选择性，由细胞上的胶原受体所决定。胶原受体的性质为质膜中的糖蛋白，已经分离和鉴定。体外实验证实，成纤维细胞、软骨细胞及上皮细胞分别选择性地与间隙胶原、软骨基质中胶原及基膜胶原结合。肝细胞能与Ⅰ－Ⅴ型，甚至变性胶原结合，表明其选择性最差。

弹性蛋白（elastin） 是一种高度交叉连接、不规则盘绕和富有弹性的蛋白质。其分子量为 70 000，富含苯丙氨酸和赖氨酸。组织中的成纤维细胞、血管平滑肌细胞和弹性软骨细胞等均能分泌弹性蛋白。在弹性蛋白的表面覆盖有一层微原纤维状的糖蛋白，两者共同构成弹性纤维。弹性蛋白还构成有孔洞的弹性膜。弹性纤维和弹性膜广泛分布于纤维性结缔组织、弹性韧带、弹性动脉和弹性软骨等部位，能被染料醛品红或地衣红染成紫色或棕褐色，他们富有弹性，使组织和器官具有抗变形能力。

非胶原性糖蛋白（noncollagenous glycoproteins） 是一类高度交联、难溶、不易被胶原酶消化的蛋白质，包括纤连蛋白、层粘连蛋白、软骨粘连蛋白和神经连接蛋白等多种蛋白质。近年来仍不断有新的蛋白质被发现。对这一类蛋白质的研究十分活跃，进展也非常迅速。

纤连蛋白（fibronectin，FN） 旧称冷不溶球蛋白（cold insoluble globulin），有血浆型和细胞型两种类型。血浆型 FN 主要来源于肝实质细胞，少量可能来源于血管内皮细胞，以可溶的形式存在于血浆和各种体液中；组织型 FN 主要由中胚层来源的细胞以及一些上皮细胞分泌，以不溶的形式存在于疏松结缔组织、淋巴组织、一些上皮的基膜及一些细胞的表面。FN 由亚基组成，亚基分子量为 220 000—250 000，血浆型 FN 为二聚体，组织型 FN 常为多聚体，亚基间在肽链的 C 末端以二硫键相连，各亚基均含有 4—6 条寡糖链，有保护 FN 免受蛋白酶水解的作用。FN 为多功能连接蛋白，每个亚基均包含有多个功能片段，可分别与胶原、肝素、纤维蛋白以及细胞等结合。此外 FN 还可与蛋白聚糖、肌动蛋白、肌球蛋白、原肌球蛋白、α 辅助肌动蛋白、血小板反应蛋白、C 反应蛋白、凝血因子Ⅷa 和补体 C_{1q}等结合。此种结合不仅维持了组织的形态，并与胚胎发育、形态发生、细胞分化及生长调节等生理过程都有密切关系。FN 的改变往往影响到细胞的粘着，如肿瘤细胞表面的 FN 显著减少，细胞内的张力纤维也很少，与胶原的结合力减弱，使肿瘤细胞易游离、转移。当加入 FN 后，能增强细胞与基质之间的粘着，使张力纤维增加，细胞排列规则。

层粘连蛋白（laminin，LN） 分子量约 950 000，由一条长臂和三条短臂构成不对称十字形结构，含糖量 26%—28%。LN 也是一种多功能蛋白质，与 FN 有相似之处，但在组织中的分布及所作用的细胞有所不同，有些作用则与 FN 相反。LN 主要由上皮细胞和被基膜包绕的细胞分泌，是基膜的主要成分之一，分布于基膜的基板层。可介导细胞与胶原的粘着。在胚胎发育过程中，LN 出现很早，与胚胎发育和组织分化关系密切。LN 还具有促进体外培养神经元的存活和神经再生及加速细胞迁移的作用。

软骨粘连蛋白（chondronectin，CN） 分子量为 180 000 两个亚基通过二硫键连接形成二聚体。CN 存在于软骨和血清中，可与Ⅱ型胶原和蛋白聚糖结合，增强软骨细胞与Ⅱ型胶原基质的附着，维持软骨细胞的分化表型。

蛋白聚糖（proteoglycans） 曾叫粘蛋白（mucoproteins），是蛋白质与大量多糖结合形成的大分子复合物，由间充质分化的细胞分泌、广泛分布于细胞之间和

细胞表面。组成蛋白聚糖的多糖成分总称糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG),是由二糖单位(氨基己糖和糖醛酸)重复连接形成的多聚化合物。由于GAG分子中含有较多的酸根和极性基团,故有很强的亲水性,使基质保持一定的水分。并能与基质Na^+、K^+等离子进行离子交换而维持细胞外环境中的离子平衡。常见的GAG有硫酸软骨素、硫酸角质素、肝素、类肝素和透明质酸等,其中以透明质酸的含量最多。蛋白聚糖以透明质酸为骨架,上有许多蛋白质分子与其相连,后者再与许多糖胺聚糖侧链相连,构成复杂的筛网样结构,形成分子筛,具有过滤和屏障作用,允许小于孔隙的小分子物质如水、电解质、营养物和代谢产物等通过,便于血液与细胞之间的物质交换,而大于孔隙的大分子物质如细菌等则不能通过。溶血性链球菌和癌细胞等能产生分解透明质酸的酶,破坏分子筛的结构,使感染扩散,肿瘤浸润。蛋白聚糖还影响细胞的增殖、分化和迁移等活动,是机体内环境稳定的重要因素之一。

综上所述,细胞外基质的胶原蛋白、弹性蛋白、非胶原糖蛋白和蛋白聚糖交织成网络状结构,并与细胞的表面成分相互作用,使之能敏锐地感知微环境的变化,对细胞的生长和分化具有非常重要的生物学作用。但它们不是控制细胞增殖、分化的唯一因素,其他因素还有激素、递质及各种细胞因子等细胞外可溶性分子。

核糖体

核糖体(ribosome) 又称核蛋白体,是装配形成蛋白质的细胞器,担负着密码翻译的任务,将氨基酸装配成肽链。核糖体是由几条RNA链和几十种不同的蛋白质组分构成复合体结构。除成熟红细胞外,几乎普遍存在于各类细胞内。核糖体呈颗粒状结构,直径为15—25nm,化学成分中蛋白质含量约占45%,RNA约占55%。目前发现所有生物体细胞内有两种基本类型的核糖体:一种是广泛存在于原核细胞的70S核糖体,其分子量为260 000;另一种是真核细胞的80S核糖体,其分子量为4100 000,是在核仁内合成的。不论70S或80S的核糖体,均由两个大小不同的亚单位(亚基)构成。原核细胞和真核细胞的主要rRNA分子的长度、蛋白质数量以及最终形成的亚基大小是不同的。核糖体的小亚基中,体积的2/3为一个rRNA分子(原核细胞为16S,真核细胞为18S),另外1/3的体积被20—40个大小不同的蛋白质分子占据;大亚基中,2/3体积为2个rRNA分子(在原核细胞中,为23S和5S),或3个rRNA分子(在真核细胞中,为28S、5.8S和5S)。另外1/3体积被30—50个不同的蛋白质分子占据。

在电镜下观察到的核糖体呈圆形结构。各物种之间的核糖体结构相似,但不完全相同。大亚基近似椭圆形,小亚基似扁帽形,大亚基与小亚基邻近的一面呈扁平形,因此在大小亚基之间明显有一条槽沟,以便容纳mRNA分子穿过,按照mRNA分子携带的密码完成蛋白质合成的翻译功能。

核糖体的功能必须是精确地使mRNA与tRNA的密码子-反密码子碱基准确无误地配对在译码位点上。同时,tRNA的另一端在大亚基的肽基转移酶位点上催化肽键的形成。所谓译码位点(decoding site)是由tRNA的进入氨酰基位点(氨酰tRNA结合位点,A site)和肽基位点(肽酰tRNA结合位点,P site)以及16S rRNA的几个保守区结合在一起构成的一个复合的高度有序的结构。关于核糖体在蛋白质合成中所起作用的具体细节尚不清楚。对原核细胞核糖体的研究进展很快,已可以把rRNA分子和蛋白质分子按一定次序三维重组,以了解各成分之间的相互关系,弄清在蛋白质合成的各个步骤中各种因子如何与核糖体的蛋白质和rRNA的结构结合。已经获得的成果有:核糖体与mRNA分子结合的可能位置,新生肽链合成所采取的途径,核糖体与tRNA结合的可能模式,密码子与反密码子的作用位置等。从最近的研究工作分析,rRNA分子在与mRNA分子、tRNA分子之间相互作用,核糖体大小亚基的联合,在催化肽键形成中具有比核糖体蛋白质更为重要的作用。核糖体蛋白质虽很重要,但更多的是起辅助作用。核糖体蛋白质对翻译精确度的影响是通过rRNA功能位置的构象稳定或改变来促进的,因而它的功能是间接的。许多抗生素能干扰细菌蛋白质的合成,它们是直接作用于核糖体。现已发现许多抗药微生物的抗性突变体是由于rRNA分子的特定结构的改变造成的。关于蛋白质合成的具体环节见"分子遗传"条。

核糖体在细胞质内以两种形式存在,一种是贴附在内质网膜上的核糖体,形成粗面内质网,主要合成向细胞外输送的蛋白质如抗体、酶原和蛋白质类激素及各类膜蛋白;另一种则不附于生物膜上,呈游离状态,分布于细胞质的基质内,称游离核糖体,主要合成细胞内蛋白质,如细胞的结构蛋白、基质蛋白和细胞本身所需要的酶蛋白,也就是合成细胞生长与繁殖所需要的蛋白质。因此在一些具有分泌功能的细胞内,粗面内质网比较发达,而在一些未分化的细胞与肿瘤细胞内游离的核糖体比较多。

单个核糖体称单核糖体,它不具有蛋白质合成的活性。核糖体在细胞内并不是单个独立执行功能,而是由很多个甚至几十个核糖体串连在一起,进行肽链的合成。具有这种功能和形态结构的核糖体聚合体称多聚核糖体(polyribosome),它的基本结构是由一条mRNA分子链将核糖体串连在一起,象一串珠状的结构。在电镜下,多聚核糖体呈螺旋状、花簇状、串珠状。组成多聚核糖体的核糖体数目与mRNA的长度成比例,合成血红蛋白的多聚核糖体有5—6个核糖体,合成肌球蛋白的多聚核糖体有60—100个核糖体。

内质网

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞的重要细胞器之一,是蛋白质、脂类的合成并转运的基地。它是于1945年由Porter和Claude等首先在电镜下发现培养细胞内的一种膜性结构。内质网在细胞内的形态可表现为扁平囊状、管状或泡状,其腔隙称内质网池。它遍布于细胞质中,形成一个相互连通的网络状膜性囊管系统。内质网的数量在不同细胞中各不相同,并可依其功能状态而改变。内质网膜也属单位膜,厚约5—6nm,比细胞膜薄并含有多种酶系,参与物质的合成与代谢。内质网依其膜上有无核糖体附着而分为两类,凡有核糖体附着的称为粗面内质网、无核糖体附着的称为滑面内质网。在蛋白分泌功能旺盛的细胞内,粗面内质网特别发达,而在分泌类固醇激素的细胞中,滑面内质网特别丰富,反映了两者在功能上的分化。光镜下H-E染色标本上,粗面内质网丰富的胞质区域呈嗜碱性染色,而滑面内质网丰富的胞质区域呈嗜酸性染色。

粗面内质网 粗面内质网(rough endoplasmic reticulum, RER)又称颗粒内质网,大多为扁平囊状,亦可见管状或泡状。这些囊管结构相互延续,并与部分核膜相连,其内腔隙亦与核周池相通,形成一个广泛连续的整体。RER膜上附着的是多聚核糖体,通过各核糖体大亚单位顶部与内质网膜上的结合位点相连接,通常排列成行状、环状或螺旋形。这些附着于内质网膜上的核糖体数量可依其功能状态不同而有所差异,有时间距较近,有时相距较远。

RER的主要功能是合成蛋白质。在蛋白合成功能旺盛的细胞中有发达的RER,如胰腺外分泌细胞、胃主细胞、成纤维细胞、浆细胞及肝细胞等等。RER不仅合成分泌蛋白,如消化酶、细胞外基质和激素等,还合成自身所需的蛋白,如膜蛋白、溶酶体与微体酶以及激素受体等。

RER的蛋白合成是由附着于其上的核糖体进行的。当来自细胞核的mRNA在胞质中与游离核糖体结合成多聚核糖体,便开始了蛋白合成活动。最初合成的是约15—30个氨基酸顺序的小段多肽链,正是这段特殊的多肽链将核糖体特异地引向内质网膜,故将这段肽链称为信号肽(signal peptide)。而胞质中有一种信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP),SRP能识别信号肽并与带有信号肽的游离核糖体结合成SRP-核糖体复合体。在内质网膜上存在有SRP受体,可识别SRP并与之结合。故SRP向内质网靠拢并与SRP受体结合,形成SRP-SRP受体——核糖体复合体。接着SRP脱落并参加再循环,而核糖体则留在内质网上进行蛋白质合成。当合成的为分泌蛋白时,多肽链进入内质网腔内,而合成的为膜结构蛋白时,则形成一定的构型留在内质网膜上。RER还参与蛋白质的修饰、加工作用,如参与一些蛋白质的糖化过程。RER所合成的分泌蛋白或者膜蛋白不是直接逸出内质网腔进入胞质,而是通过膜包装的运输小泡转运至高尔基体扁平囊内,再经加工浓缩,然后输送到其所在的位置(见“高尔基体”条)。

滑面内质网 滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER)又称无颗粒内质网,其特点为内质网膜表面无核糖体附着。SER通常为分支管状并相互通连成网。它与RER的关系至今仍未弄清,但有资料表明SER可能由RER在完成蛋白质合成后脱颗粒产生。尽管有时SER可与RER相通连,但两者通常占据不同的细胞区域。分泌类固醇激素的细胞,SER非常发达,如睾丸及肾上腺皮质中的一些细胞。在一些贮存糖原并将之分解成葡萄糖的细胞中,SER也相当丰富,如肝细胞。同时肝细胞SER膜上有多种酶系,与肝细胞的许多重要功能相关。另外,在横纹肌中,SER特化为肌质网,参与肌浆内Ca^{2+}浓度的调节。

SER功能多样,主要有以下几种:①与脂类的合成和转运有关:如肾上腺皮质和卵巢黄体合成的类固醇激素,小肠和肝细胞合成与转运甘油三酯等。②分解糖原:如肝细胞内SER参与糖原分解代谢。③激素代谢与生物转化:如肝细胞SER膜上含有多种酶系,可通过氧化、还原及水解等过程将激素灭活,或将一些由肠道吸收的药物或毒性产物转化成水溶性物质排出体外。④离子转运:如肌质网膜上的钙离子泵对肌质网内钙离子浓度有调节作用,参与肌纤维收缩。⑤与血小板形成有关:骨髓巨核细胞内的SER分隔胞质形成小块,脱落后即形成血小板。

内质网与疾病 发育良好的内质网系统是细胞分化程度和功能活性较高的象征。分化程度较低的不成熟细胞,以及快速生长的干细胞、胚胎细胞、肿瘤细胞等,一般内质网不发达。内质网对外界因素的作用非常敏感,如在病毒感染或化学毒物等影响下,RER可出现腔扩大,发生空泡变性,这是由于氧化磷酸化过程崩溃,钠泵功能丧失,使水分进入RER腔内的缘故。继而RER发生脱粒现象,即多聚核糖体解聚,从内质网上脱落而消失,意味着蛋白质合成受阻。在慢性药物中毒(如巴比妥类、安眠药)或长期服用组胺药物、抗糖尿病药物和避孕药时,SER可出现增生现象。在病毒性肝炎表面抗原阳性的乙型肝炎患者,肝细胞的SER也呈增生。SER膜的减少则见于老人、全身代谢降低或慢性中毒等情况。

高尔基体

高尔基体是意大利学者Golgi于1898年用银染法首先在猫头鹰神经元中发现的棕黑色网状结构,当时称为内网器。以后几乎在所有真核细胞中均见到这一

结构存在，便以发现者的名字命名为高尔基器或高尔基体。由于高尔基体本身的多形态性，曾对其是否真实存在提出怀疑。60年代，电镜观察发现它结构比较复杂，由许多扁平膜囊和小泡组成，故也称之为高尔基复合体(Golgi complex)。

高尔基体的形态和分布 高尔基体的形态、数量及位置依细胞种类而不同，但在各特定细胞中，其形态和位置却相当固定。在神经元中，高尔基体常环绕细胞核；而在上皮细胞，特别是分泌细胞和吸收细胞中，常呈椭圆形或马蹄形位于细胞顶部，呈极性分布。肌细胞和淋巴细胞的高尔基体较小，而浆细胞、杯状细胞、胰腺外分泌细胞和小肠吸收细胞的高尔基体却较大。低等真核细胞的高尔基体可多达1万个以上，分泌细胞在发育早期仅少数几个，成熟后可多达数千个。

高尔基体结构特点 经硝酸银或锇酸染色的细胞，光镜下可见高尔基体呈黑色网状。电镜下，典型的高尔基体是个极性细胞器，由三部分组成：扁平囊、运输小泡及大囊泡(图1)。扁平囊依细胞种类不同约3—20层不等，平行排列并向一侧凸出，周边部常常膨大。高尔基体因扁平囊弯曲而具有极性，其形似一个圆盘。凸面向着细胞核，称为形成面或近侧(*cis*)，附近有许多小泡，由内质网以出芽方式形成。由于小泡将内质网合成的物质转运到扁平囊，故称运输小泡。凹面向着细胞膜，称为成熟面、分泌面或远侧(*trans*)，附近有许多大囊泡，由高尔基复合体扁平囊膨大脱落形成，亦称分泌泡或浓缩泡。目前研究表明，核周及中心体周围高尔基体的外形保持有赖于微管的完整性。如果微管分解断裂，则高尔基体也形成大量小管泡状碎片，这些碎片可以围绕细胞核或中心体，也可以分散在整个胞浆中。

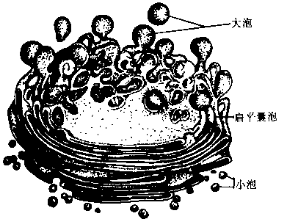


图1 高尔基体立体模式图

高尔基体功能 高尔基体的功能主要是参与经其加工物质的分拣、浓缩和分泌。粗面内质网所合成的蛋白质通过运输小泡转运至高尔基体进行加工浓缩。加工主要为糖化过程，也包括羟化和硫酸化。高尔基体膜上有许多对糖加工的酶，首先把来自内质网已初步糖基化的蛋白质通过剪切，再经糖基转移酶的添加完成其糖化过程，形成完整的糖蛋白。生化实验发现这些酶活性的分布也有明显的极性，高尔基体扁平囊的不同区域——近侧、中央部、远侧对蛋白质的修饰加工都各有分工。浓缩是高尔基体内物质凝聚、渗透压下降脱水而完成。经加工浓缩的分泌物前体在远侧高尔基膜囊分支成网状，叫做远侧高尔基网处分拣，形成大囊泡(图2)。这些囊泡颗粒通过分拣，按不同途径有选择地定向转运至不同地点。一些分泌颗粒转运至细胞膜，以胞吐方式将内容物排出细胞；有些为自身膜蛋白结构的颗粒则直接与细胞膜融合；其他一些颗粒则参与溶酶体的形成。在这些合成蛋白质的转运过程中是按膜动转运的机制，往往也有被膜小泡及微管的参与。微管起桥梁作用，蛋白质囊泡可沿着微管转运到各自的部位。但这一转运过程在缺乏微管通道的情况下仍能通过弥散的方式进行，所以微管虽然在转运过程中起重要作用，但并非是必不可少的。

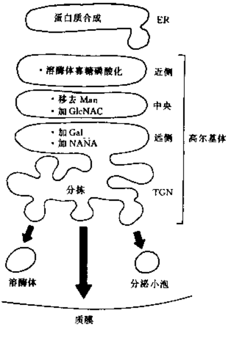


图2 高尔基体的区域化

ER.内质网 Man.甘露糖基 NANA.唾液酸基
Gal.半乳糖基 GlcNAC.N－乙酰葡糖胺基
TGN.高尔基体远侧网络

除了加工、浓缩及分拣运送作用外，高尔基体还参与脂质的生物合成及一些其他物质的合成，如在小肠细胞中，高尔基体能合成微绒毛上的分支糖衣。另外，某些原虫，高尔基体还有调节体液平衡的作用。

高尔基体异常 (1)高尔基体肥大：见于分泌细胞的多倍体化和内分泌细胞受分泌刺激后，以及在再生期中。此外，高尔基体肥大还可见于分泌障碍并伴有高尔基体大囊泡内分泌物潴留时，潴留的分泌物在肝淤胆时为胆汁成分，在营养性或中毒性肝脂肪变时为脂蛋白，在软骨营养不良时及在香豌豆中毒时为蛋白聚糖，在肺泡蛋白沉积症(alveolar proteinosis)时为磷脂。

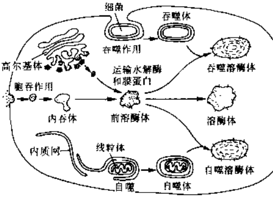
(2)高尔基体萎缩：这一变化证明核糖体的合成活动下降。这种合成活动在未分化的肿瘤细胞是异常的，而在无核细胞（如红细胞）则完全消失。骨关节炎时，部分滑膜细胞中高尔基体明显萎缩，而相邻细胞内却示数量增多，但高尔基体分泌泡内分泌物很少，说明高尔基体有代偿性增多，但功能是减退的。另外，高尔基体的活性也可以视为细胞分化和功能成熟程度的指征。在未分化的不成熟细胞中高尔基体很不发达，快速生长与繁殖的细胞（如肿瘤细胞）缺乏高尔基体。

溶酶体

溶酶体(lysosome)是细胞质内由单位膜包裹，含有多种水解酶的囊状小体，是细胞内普遍存在的一种专门负责消化的膜性细胞器。细胞内，它主要消化吞噬或吞饮入细胞内的外来物质和细胞自身衰老或变异碎片的细胞器；细胞外，通过它释放的水解酶，消化其周围的物质。溶酶体在细胞的生理活动、病理过程和药理作用等方面都具有重要的作用。

溶酶体酶　溶酶体的大小、形态及数量差别很大，常见直径为 0.25—0.8μm，内含多种多样的内容物。按不同的细胞、不同的生理情况，其内容物也多种多样，有大小不等的颗粒、空泡、晶体或膜片，以及吞入的各种待消化的物质。溶酶体内含有 60 多种水解酶，包括水解聚糖类、脂质、蛋白质及肽类、核酸等的酶，它们的最佳活性在 pH5 左右，所以属于酸性水解酶类。每种细胞的溶酶体酶的种类和数量各不相同，这些酶是在粗面内质网中合成，均属糖蛋白。当转移至高尔基体近侧后，在其糖链上形成独特的标记即甘露糖－6－磷酸基团(M6P)，然后在高尔基网(TGN)处分拣，以膜被运输小泡形式，由分布于高尔基体外侧膜上的 M6P 受体介导，运输至前溶酶体中。溶酶体膜通常相当稳定，因此把这些酶与细胞内其他生物性物质隔开，一旦膜破裂，酶释放导致细胞自溶。维生素 A、维生素 E、孕酮、内毒素、蛋白酶或 X 线等能使膜脆性增加，促进溶酶体破裂；可的松、皮质醇等肾上腺皮质激素则可加强膜的稳定性。

物质消化途径　进入溶酶体的消化底物有三个来源：一类是通过胞饮作用而吞入的溶解性物质；另一类是被内质网或高尔基体包裹的破损、衰老的细胞器，形成自噬体；第三类是吞噬入内的大颗粒或微生物，形成吞噬体。近来实验证明，第一类胞饮作用吞入的外来物质，先形成内吞小泡，彼此融合后即成内体(endosome)，然后内体与高尔基体的运输小泡融合成前溶酶体(endolysosome)。前溶酶体含有溶酶体酶，开始水解内吞的物质，当前溶酶体失去其膜成分，pH 再进一步降低，即成为成熟的溶酶体。关于这些各类膜性囊泡转换的过程尚不清楚。第二类自噬体与前溶酶体或溶酶体融合，形成自噬溶酶体(autophagolysosome)。第三类吞噬体与前溶酶体或溶酶体融合，形成吞噬溶酶体(phagolysosome)。三类不同消化底物到达溶酶体的不同途径基本类似（见图）。经过溶酶体水解酶消化，其可溶性部分渗出膜外，为细胞利用，不能消化的部分可存在溶酶体内，称为残余体。残余体可通过胞吐作用排出体外，常见的有脂褐质、含铁小体和髓鞘样结构等。脂褐质往往蓄积在细胞内，随年龄增加而增多。



溶酶体内物质消化途径

溶酶体功能　经溶酶体消化的最终产物均为可溶性的小分子物质，可被细胞分泌或再次利用。溶酶体在清除衰老、破损的细胞器和消灭外来微生物入侵中，可以保护细胞免受损害，更新细胞结构。

溶酶体的细胞外消化作用在破骨细胞最明显。在骨的改建过程中，或在甲状旁腺的刺激下，破骨细胞的溶酶体向细胞外释放大量的酶，溶解周围的骨质。胚胎期暂时性结构消失、子宫内膜周期性变化，尤其是分娩后的子宫恢复，都是利用溶酶体细胞内和细胞外消化作用清除多余的组织和细胞。广义地说，精子顶体释放各种溶酶体的酶，消化卵子透明带，为精子开辟进入卵子的孔道，也是一种细胞外的消化作用。

溶酶体在某些分泌细胞中具有对分泌物质的加工和活化作用。例如甲状腺滤泡细胞的溶酶体能把重吸入的碘化甲状腺球蛋白水解成具活性的甲状腺素分泌。溶酶体还能消化一些分泌细胞内积聚的分泌颗粒，称为自溶作用，是一种特殊的自噬作用，如断乳后乳腺细胞中分泌颗粒被溶酶体"消化"分解。

溶酶体异常　溶酶体在细胞内消化作用的减退或增加，直接或间接地影响细胞的正常功能，从而产生某些病理现象而出现疾病。溶酶体膜的不稳定或破裂，使杀伤性极强的水解酶外逸，导致细胞自溶而死亡，而且，自溶后细胞中的酶仍可向周围渗透，造成组织的炎症或坏死。因溶酶体造成的疾病，有遗传性的，也有因环境诱发的。

溶酶体常因基因的缺陷而缺少某种酶，使细胞内某种物质不能水解而堆积在细胞内，而致成累积病。如缺少 α－葡萄糖苷酶，糖原不能水解为葡萄糖，则肝和肌细胞中糖原累积。现已发现这类病有 20 多种，大多是因有关糖脂或聚糖水解所需的酶的遗传性缺失而

造成这种累积病。另有一种是无水解酶的累积病，这是由于缺少N-乙酰氨基葡萄糖磷酸转移酶，使溶酶体酶不能在高尔基体近侧糖化，也就不能形成独特的标记M6P，而不被前溶酶体M6P受体识别从而使溶酶体内无水解酶。结果使细胞中未消化的底物累积而成大包含体，形成L-细胞病。又如痛风是因嘌呤代谢障碍引起的遗传病，表现为体内尿酸含量高，在骨髓腔和其他结缔组织间隙内形成结晶。当白细胞吞噬尿酸结晶形成吞噬溶酶体后，尿酸结晶可破坏溶酶体膜，使水解酶外逸，从而侵蚀关节软骨组织，产生炎症。再如在草酸症时通过草酸盐结晶，在胱氨酸病时通过胱氨酸结晶，也能使肾小管细胞内的溶酶体膜破裂。其后果则是产生间质性肾炎、肾小管病以及肾结石症。若含硅酸盐的粉尘(石英、石棉、滑石、白陶土)进入肺内，则这类粉尘将被肺泡吞噬细胞所吸收。硅酸盐结晶与尿酸盐结晶一样，具有羟基，因而其表面具有氢供体，能与吞噬溶酶体膜形成氢桥联。溶酶体膜破裂，周围的肺组织乃被释出的溶酶体水解酶所破坏。吞噬粉尘的组织细胞分泌成纤维细胞生长因子，促使成纤维细胞增生，产生胶原纤维，导致肺的矽结节形成。

过氧化氢酶体

过氧化物酶体(peroxisome)是50年代初发现的一种细胞器，直径一般在0.2—1.5μm，外包单位膜，内含均质细小颗粒组成的基质，中央有时可见电子密度较大的核心称晶状体(含尿酸氧化酶成分)。许多动植物细胞都具有这种特殊的细胞器。最初称这种小细胞器为微体(microbody)，后来发现，虽然各种动植物微体中的酶的构成可以明显不同，但它们至少都含有一些产生过氧化氢的酶，而且都含有过氧化氢酶，使H_2O_2还原成H_2O，因此命名为过氧化物酶体。目前已知，除红细胞外，哺乳动物的几乎所有各类细胞都含有过氧化物酶体，但它们的形态特征略有不同：有的细胞过氧化物酶体很小，长度仅为150—250nm，人们又把它叫做微过氧化物酶体；有的过氧化物酶体没有晶状体；有的有晶状体，但晶状体的形态各异，即晶状体具有细胞类别和物种上的差异。

过氧化物酶体富含D-氨基酸氧化酶、尿酸氧化酶、α-羟基氧化酶等，约占酶总量的60%，它们都能利用分子氧把特定有机物(RH_2)中的H_2移去，使氧还原成H_2O_2($RH_2 + O_2 \rightarrow H_2O_2 + R$)。过氧化物酶体中特征性的酶是过氧化氢酶，约占酶总量的40%，它们能利用H_2O_2氧化许多种底物($R'H_2$)，包括苯、甲酸、甲醛和乙醇等，从而分解细胞内的有毒物质，对肝、肾细胞尤为重要($H_2O_2 + R'H_2 \rightarrow R' + 2H_2O$)。我们从酒中摄入的乙醇，其1/2是在过氧化物酶体中氧化为乙醛。另外，细胞中如H_2O_2积累过多，过氧化氢酶也把它分解成水($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$)。但是，过氧化物酶体在不同生物体或即使同一生物体的不同细胞，其含有的酶也有不同。例如，植物细胞中由脂肪转化成糖的反应在过氧化物酶体中进行。高等植物中，在某些条件下，过氧化物酶体在不同时期还可实现内部酶的转换，从而行使不同的代谢功能。

新近资料证明，过氧化物酶体并非由内质网芽生而成，它虽然没有自己的DNA，但在发生上与线粒体相同，是属自体复制的细胞器，即由原来的细胞器生长、分裂形成。所有的膜蛋白，包括输入腔内的酶受体蛋白及腔内的酶，都是由细胞质中游离核糖体合成后供应的。

线粒体

线粒体(mitochondria)是一种呈线状或粒状的膜性细胞器，除成熟红细胞外，存在于人体所有细胞中，含多种与生物氧化有关的酶，是为细胞提供能量的重要细胞器。自1902年Benda命名线粒体以来，虽已研究了将近一个世纪，但它的结构与功能只是在最近20多年随研究方法改进，才有很大发展。研究结果表明线粒体含有许多种酶，在生物氧化中起主要作用，并合成高能磷酸化合物(ATP)，为细胞各项活动提供绝大部分能量。

线粒体的形态、数量和分布 线粒体一般呈线状、杆状或粒状，直径约为0.3-1μm，长径约3-7μm，分散于细胞质内。其外形常因所处环境条件和生理状态而改变；其数量和大小也因细胞种类不同而异，代谢率高的细胞含线粒体较多，如心肌细胞、肝细胞的线粒体可达1 000-1 600个。在某些细胞中，线粒体常集中分布在需能较高的区域，如肌细胞的肌原纤维之间，纤毛细胞的顶部，近端小管细胞的基底部等。同时还可观察到线粒体在细胞内的移动、变形、分裂和并合等现象。总之，线粒体的形状、大小、数量和分布情况，在不同的细胞中变动较大，就是同一细胞在不同的生理状态下也不一样，所以它被视为中早期病变较好的检验指标之一。

线粒体的结构特点 电镜下，线粒体为双层膜包围而成的封闭结构，分为外膜、外室(周围间隙)、内膜、嵴和内室(图1)。外膜包着整个线粒体，为厚约5-6nm的单位膜，脂类占45%、蛋白质占55%。内膜位于外膜之内，也是单位膜，厚度略薄于外膜，但脂类只占25%，蛋白质占75%。内膜上分布有按一定空间顺序排列的与氧化磷酸化有关的分子结构，其中包括F_0F_1-ATP合成酶和其他四种复合体以及转运酶系等。内膜向线粒体内折叠成许多嵴，称嵴膜，从而扩大了内膜的表面积。嵴有许多种形状，一般为扁平状，也有呈管状，大多数与长轴方向垂直排列，也有斜向或接近纵向排列。嵴内的窄腔称嵴内间隙，嵴之间的空隙称嵴间间隙或内室。外膜与内膜之间有宽约6—10nm的间

隙,称膜间间隙或外室。内室中充满中等电子密度物质,称线粒体基质,基质中含有柠檬酸循环和脂肪酸氧化所需的酶类,以及 DNA、RNA、核糖体和合成蛋白质的多种成分。基质中还有分散的球形或不规则的致密颗粒——基粒,直径 30—50nm,电子密度高,是线粒体内二价阳离子特别是 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的聚集部位。除此以外,还可出现各种包含物。从分离线粒体“负染色”中可见有许多小球覆盖在朝向基质的内膜表面(图2),每个小球都有柄与内膜相连,称为内膜亚单位。每个内膜亚单位由头、柄和基片三部分组成。小球的头又称 F-ATP 颗粒,直径 8—10nm,含 ATP 酶,在完整的线粒体中,它参与 ADP 磷酸化与电子传递的偶联过程。细柄粗约 3—4nm,长 5nm 左右,是连接头和基片的蛋白质。基片厚约 4nm,宽约 11nm,嵌入内膜中,为疏水蛋白质复合物。

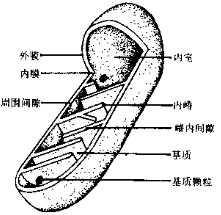


图1 线粒体结构立体模式图

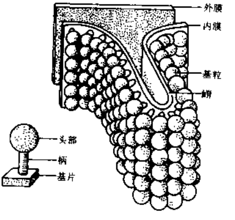


图2 线粒体基粒的结构和分布示意图

线粒体的主要功能 线粒体的主要功能是将营养物的降解产物进一步氧化,并将释放的能量贮存于 ATP 的高能磷酸键中。这包括三羧酸循环的氧化脱氢,呼吸链的氢和电子的传递体系及 ADP 磷酸化三个协同过程。三羧酸循环在基质中进行,葡萄糖、氨基酸和脂肪酸等降解成乙酰辅酶 A,与草酰乙酸结合成柠檬酸进入三羧酸循环。三羧酸循环产生的氢原子进入由一系列能接受和传递氢和电子的酶与辅酶组成的呼吸链电子传递体系,它们不对称地分布在嵴膜和内膜亚单位基片周围。氢和电子在呼吸链部按顺序从一个载体传向另一个,在这过程中有能量释放,所释放的能量又被内膜亚单位头部的 F-ATP 酶催化,被利用在 ADP 上,从而形成 ATP,将能量贮存。一个葡萄糖分子在线粒体内有氧代谢能产生 36 个分子的 ATP 供细胞利用。因此,线粒体被视为细胞的“动力站”。

利用相差显微镜和显微摄影对活细胞研究时,发现许多细胞中线粒体是在不断运动的,它们的形态和体积可发生明显的变化,可相互融合或分成几个部分,而这种变化与其功能状态有密切关系。当介质中的 ADP 耗尽,其呼吸和磷酸化作用中止时,分离的线粒体具有“正统的构型”,即通常电镜照片中所显示的形态。如果加入 ADP,使呼吸和磷酸化作用重新开始,线粒体呈“紧密构型”,即外室和嵴内间隙扩大,内室显著缩小,基质致密。一般认为,细胞内线粒体的正常状态是介于这两个极端之间。

线粒体的起源 线粒体的基质内除酶外还含有 DNA,称为线粒体 DNA(mtDNA)。它们与胞质中的 DNA 不同,是环状双链分子,长约 5.5μm,约有 15 000 碱基对。之后又陆续发现有 RNA、DNA 聚合酶、RNA 聚合酶、氨基酸活化酶和核糖体等与蛋白质合成有关的物质和结构。这表明线粒体有以自己的遗传物质控制合成特有的蛋白质的自主性,但自身独立合成的量很有限。细胞中所有线粒体中的 DNA 总量只相当于胞核中 DNA 量的 0.1%—0.2%,大部分还是要靠细胞核中的遗传物质控制合成,而且 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶是由核 DNA 控制合成后输入线粒体。因此,线粒体既是自主复制和分裂繁殖的细胞器,又受到核的控制,称为半自主性细胞器。由于线粒体在许多方面和细菌相似,如线粒体和细菌的 DNA 都呈环形;线粒体和细菌的 RNA 和蛋白质的组成类似;线粒体的内膜和细菌的质膜均有呼吸链和 F-ATP 酶突起。因此推测真核细胞中的线粒体是由原核细胞吞噬了细菌,两者共生,演化成今天的真核细胞和线粒体。包在外膜内的整个线粒体内膜和基质就象包在细胞质膜内吞噬的细菌。这种理论称为共生假说。非共生假说主张,由一种进化较高的需氧菌演化为真核细胞,细菌的呼吸器演化为线粒体。目前,共生假说得到较广泛的支持。

线粒体异常 线粒体是细胞病变或损伤时最为敏感的指标之一,是分子细胞病理学检查的重要依据。

线粒体数目的变化 线粒体数目增多,大多是对于慢性非特异性损伤的适应性反应或细胞功能增高的表现。如心瓣膜病时心肌肥大情况下的线粒体增生、运动员训练中骨骼肌肥大时的线粒体增生,以及外周血液循环障碍伴间歇性跛行时的肌肉线粒体增生等。细胞的线粒体减少发生在细胞急性损伤,线粒体通过自噬过程或通过自溶而崩解。此外,还是细胞未成熟和(或)退分化的表现。

线粒体肿胀 最常见的线粒体病变是肿胀。它是

由于渗透压的改变、线粒体膜的损伤或氧化磷酸化过程受阻等造成水和一些溶质进入线粒体内而引起体积增加。线粒体肿胀和粗面内质网(RER)的空泡化是光学显微镜下观察到细胞肿胀的形态学基础。

巨线粒体　即线粒体体积比正常大数倍或十数倍。它是由于线粒体不分裂或通过许多线粒体的互相融合而成,与引起肿胀的中毒性线粒体肿大是有区别的。许多慢性营养缺乏状态,如维生素缺乏症及脑垂体功能减退;又如尿毒症及乙醇中毒等,均可导致巨线粒体形成。巨线粒体连同急剧的线粒体增生,对于唾液腺的所谓嗜酸性细胞以及甲状腺腺瘤的 Hürthle 细胞,具有典型意义。此外,还见于胆管癌、病毒性肝炎、淀粉样变引起的阻塞性黄疸患者的肝细胞内和缺氧的心肌细胞和多种肌病中。

线粒体包含物　根据细胞损伤的类型,在线粒体基质或嵴内间隙中可形成病理性包含物(包括无定形和晶形包含物)。这特别对线粒体性肌病具有疾病特征性意义,其原因可能是线粒体膜的合成失常或代谢产物的潴积。另外还见于各类黄疸及淤胆时的肝细胞线粒体,以及肾小管病的肾小管细胞线粒体。

线粒体病　即一些原始病变发生在线粒体的疾病,包括线粒体性肌病、低氧症和抗线粒体抗体的自身免疫性疾病。①线粒体性肌病:此病时,或氧化磷酸化的解偶联(在甲状腺功能正常或亢进的代谢状态下),或脂肪代谢(多半因肉碱缺乏)障碍。线粒体内的结晶形包含物,如上所述,对于一定的肌病具有疾病特征的意义。②低氧症:指那些发病机制在于氧化供能障碍的疾病,包括低血氧性低氧症(如高山病、溺水、肺水肿、肺气肿、间质性肺炎或肺纤维化等等);缺血性低氧症(缩窄性血管疾病、动脉血栓形成或栓塞);低血糖性低氧症(如饥饿、消化不良等);组织中毒性低氧症。③伴有或由于线粒体自身抗体的疾病:由于线粒体位于胞质内,故欲使其具有抗原作用,就必须通过慢性实质破坏或吞噬作用而使其暴露出来。这种情况见于一系列自身免疫性疾病如假性狼疮(100%)、原发性胆汁性肝硬化(98%)、慢性进行性肝炎(30%)、淋巴细胞性甲状腺炎等。衰亡或受损的线粒体最终由细胞的溶酶体处理消化。

细胞骨架

细胞骨架是遍布于真核细胞内由蛋白质构成的纤维网架结构,其成分多样,包括微丝、微管、中间丝和微梁网。它的基本功能不仅是保持细胞的形态,把细胞内的细胞器和各种颗粒稳定在一定的位置上,而且在细胞的多种生理活动中,如在细胞的吸收与分泌、细胞内物质的运输、信息传递、能量转换、免疫行为及细胞分裂等方面都具有重要作用,成为这些活动及其表现出的组织性、方向性的物质基础。对细胞骨架的研究也从形态观察,迅速推进到分子结构、功能和调节(包括基因调节)的研究。

微丝　微丝(microfilaments)是一种主要由肌动蛋白(actin)构成的实心纤维状的细丝,直径约6—7nm,长度不一。它们成束、呈网状或以纤维状分散地分布于细胞质中,是细胞收缩运动的主要成分。它们不仅存在于肌细胞中作为肌肉收缩的主要成分,而且也广泛存在于一切非肌细胞中作为细胞骨架和与运动有关的主要成分。

肌动蛋白有两种形式:①球形肌动蛋白,或称肌动蛋白球形亚单位或 G－actin;直径约 5.6nm、分子量为 43 000;②为纤维形,由球形亚单位聚合成双股螺旋链状纤维,称 F－actin。G－actin 能聚合成 F－actin,也能解聚。肌动蛋白常与多种与收缩有关的蛋白质结合,共同完成微丝的功能。其中最密切相关的是肌球蛋白(myosin)以及原肌球蛋白(tropomyosin)、肌钙蛋白(troponin)等。以肌球蛋白的具有 ATP 酶活性的头部牵动肌动蛋白细丝滑动而共同完成肌肉收缩运动(见"肌肉运动"条)。肌动蛋白还能与许多种不同性质和功能的、统称为肌动蛋白相关蛋白相结合,形成多种亚细胞结构。如与 α－辅肌动蛋白(α-actinin)结合,使肌动蛋白微丝集合成束,形成细胞质中的"张力纤维"、与培养细胞附着有关。小肠绒毛的轴心、精子顶体的刺突、介导肌动蛋白与细胞膜之间结合等等都是肌动蛋白与相应结合蛋白结合的结果。所以,从这种意义上也可以说微丝是由肌动蛋白、肌球蛋白和肌动蛋白结合蛋白共同构成的一种结构。

微丝除了在肌细胞中为收缩主要成分外,在非肌细胞中与细胞的支撑、变形运动、胞质流动、伪足和突起的形成与回缩、形态建成和胞质分裂时分裂沟的环陷、胞吞和胞吐作用、微绒毛的运动等都与微丝的作用有关。细胞松弛素 B 能特异地使肌动蛋白解聚,从而使以上各种细胞运动停止。

微管　微管(microtubules)的基本形态为直径约 25nm 左右的细管状无分支的纤维,可以分散在细胞质中,也可以聚合成束或参与其细胞器的构成如纤毛、鞭毛、中心粒等。它的主要功能为机械支持,与细胞形态的保持和运动有密切关系,并对细胞内颗粒物质的运输和小泡的移动起导轨作用。

单根微管呈中空纤维状,长度不一,在横断面上可见管壁由 13 个亚单位排列成环形,管中央为浅色腔,有的腔内可见点状或杆状物。微管的主要成分是微管蛋白(tubulin),此外还有微管相关蛋白参与微管的构成。微管蛋白是一个分子量为 110 000—120 000 的二聚体,每个二聚体由 α、β 两个单体聚成,它们大小一样,4nm×6nm,分子量均为 55 000,但它们的氨基酸组成和排列顺序不同。若干个这种异二聚体端对端连接,形成线状的亚单位,称为原丝,13 条原丝螺旋状围成微管,其内径约 15nm,外径约 25nm。

散在细胞质中的微管不如纤毛、鞭毛等结构中的

微管稳定,它是一种不稳定的细胞器,可以不断地解聚为微管蛋白,微管蛋白可游离存在,又可不断聚合成新的微管,即微管蛋白⇆微管,达到平衡。微管的聚合和解聚过程,与其周围环境条件如温度、Ca^{2+}浓度、pH、压力等有关。秋水仙素和长春花碱可与异二聚体结合,抑制微管聚合。钙调素能调节微管的聚合和解聚,当浓度升高使微管解聚,降低则使微管蛋白组装。在研究体外微管装配实验中,反应液要求:①足够的微管蛋白浓度。②GTP和Mg^{2+}的存在。③去除Ca^{2+}。④37℃。当反应液中异二聚体的浓度低落到临界浓度时,微管装配达到动态平衡。微管两端具有不同的装配速度,装配快的一端称为正(+)极,另一端称为负(-)极。在达到动态平衡时,微管在一端装配使之延长;另一端去装配使之缩短。微管的体内装配,基本上遵循与体外装配相同的规律,但有明显的特点。首先,活细胞内的微管组织中心(MTOC)起着重要作用。MTOC包括中心粒(centriole)、基粒(basal body)和着丝点(centromere)等,它们能够保护微管的(-)端,使微管沿(+)端方向增长。其次,微管结合蛋白(MAP)和τ因子可促进微管装配的起动,调节装配的范围和速率,还可在微管之间以及与其他结构的连接中起重要作用。

微管对细胞起支架作用,维持细胞外形。红细胞呈双凹形是由其周缘部分的许多环形微管决定的。神经元的树突和轴突都有纵行微管作为它们的中轴支柱;内耳螺旋器的柱细胞内充满厚壁的微管,依细胞外形整齐排列,显然是起机械支持作用。睾丸生精上皮的支持细胞也是如此。胚胎发育期间细胞的迁移和形状的改变与微管相关。微管对细胞内颗粒的移动及小泡的运输起着导轨作用,典型的例子是鱼的色素细胞中的微管,它是由中心向外呈辐射状分布。当色素细胞受到刺激时,色素颗粒以每秒25—30μm的速度沿微管向中心集中,使鱼体的颜色迅速变化。色素颗粒集中后,微管数目减少;随着色素颗粒的扩散,微管数目又恢复。显然微管的分布对颗粒的运行起着导轨作用,但不提供动力。由于微管组装具有方向性,它决定了细胞运动的极性。当秋水仙素作用于培养细胞,使微管解聚,从而使细胞运动失去了方向。

细胞质中构成细胞器的有组织的微管系统,有以下几种:

纤毛和鞭毛 它们是特化的细胞运动器,外被细胞膜,内部是由微管与其他结构组成的轴丝。轴丝的基本结构为环绕于周围的9束双联微管(A管和B管)和中央的一对中央微管,称之为9+2结构图式。从A管伸出的臂由动力蛋白(dynein)构成。在双联管之间有微管连接蛋白(nexin)形成管间联结丝(见图)。两组双联管间通过动力蛋白相互滑行是纤毛和鞭毛活动的机制。一种纤毛、鞭毛不动综合征的遗传病,可以导致精子不能活动的男性不育症和慢性气管炎等,其发生原因往往是由于动力蛋白臂的缺失或缺陷。

基粒 基粒位于纤毛和鞭毛的基部,是由9束三联微管构成,没有中心微管(9+0结构图式)。基粒是MTOC的一种。纤毛和鞭毛是由基粒产生的。

中心粒 中心粒为一对相互垂直的短筒状小体,基本结构与基粒相同,也是9+0结构图式,MTOC的一种。在间期细胞中,微管呈放射状,以正极向外从中心粒周围发出;分裂期,中心粒移到细胞两端形成纺锤体的星体。星体与纺锤体组成细胞有丝分裂器,是细胞分裂时出现的一种微管系统(见"细胞分裂"条)。

中间丝 中间丝(intermediate filaments)或称中间纤维,是一类直径大约10nm左右的细丝,因其直径介于微管和微丝之间故名。它们都不含肌动蛋白或微管蛋白,不被解聚微管的秋水仙素和抑制微丝的细胞松弛素B破坏,因此被认为是另一类的蛋白纤维。它们广泛分布于上皮、神经、肌肉和结缔组织的细胞内,但其在细胞内的分布及其化学组成有明显不同,因此又各具不同的名称。目前对它们的化学组成有的尚未完全了解,根据免疫性质和电泳结果,有以下几类:

角蛋白中丝(keratin filament) 它的化学组成主要是角质蛋白。常分布于各种上皮细胞中,如皮肤中的张力原纤维。不同种类细胞中,其排列方式不一样,但其纤维束常终止于细胞膜的桥粒上。

波形蛋白中丝(vimentin filament) 它的化学组成是一种分子量为57 000的多肽。波形中丝很难溶解,广泛存在于成纤维细胞、软骨细胞和淋巴细胞中,可能起固着结构的作用。它常终止于核膜或与核膜紧密相连,使核稳定于细胞的中央或其他特定位置。

结蛋白中丝(desmin filament) 常见于三种肌细胞、神经细胞及成纤维细胞中,由分子量为53 000—55 000的多肽组成。在肌细胞中,连结中丝往往和肌动蛋白集结在一起。在细胞分裂时,纺锤体周围也发现有连结中丝。

胶质中丝(glial filament) 为神经胶质细胞中的胶质丝,由分子量为50 000左右纤维状的酸性蛋白构成。

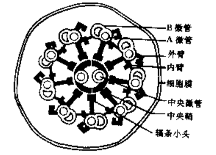
神经中丝(neurofilament) 存在于神经元中,由三种分子量为210 000、160 000和68 000的蛋白质构成。

近年还不断发现一些新的成分,作为相关蛋白质参与中间丝组成,如细胞骨架横桥中的网蛋白(plectin)、上皮细胞的聚纤蛋白(filaggrin)等。

虽然中间丝呈异质性,含有多种不同的蛋白质,但它们的典型特征是都有约300个氨基酸残基的保守的α-螺旋杆状区,两端是主要发生变异的非螺旋的头部和尾部。每根纤维由32条多肽链先形成8个四聚体,再形成亚丝或直接围拢成空心管状纤维。

中间丝无收缩功能,非常稳定,不易溶解,不易被化学去污剂破坏,并耐受机械压力,是细胞支架中的重要成分,在细胞内及细胞与基质间起着多方面的结构和支撑作用。近来发现中间丝在体外与DNA具有高度亲合性,与染色质的组蛋白有高亲合位点,故认为可能是一种信息分子,与DNA的复制和转录以及与染色

质的结构有关。



纤毛与鞭毛横断面模式图

微梁网 微梁网(microtrabecular network)是1967年由Porter在高压电镜下发现的一类较微丝更细的纤维网格,其直径从2—3nm至10nm不等,长度在0.2μm以下。即使同一根纤维也粗细不一,在交叉点或与其他结构相连处较粗,形态上可具有分支而成X型,这是区别于其他骨架纤维的特点。微梁网的微梁在细胞内横跨在其他骨架纤维之间,形成细密的立体网格,与其他骨架纤维共同使细胞成一整体,在各种细胞器(如游离核糖体等)的空间定位和支撑上有重要作用,也可能在细胞内物质代谢和运输上发挥作用。

关于活细胞中是否存在微梁网结构,尚有争议。

细胞核

细胞核(nucleus)是真核细胞中体形最大、功能最重要的细胞器,是细胞的遗传、代谢、生长及繁殖的控制中心。任何有核细胞若失去核便失去其固有的生活功能,不能再行繁殖并趋于死亡。细胞核的结构在细胞周期中变化甚大,处于分裂期的细胞看不到完整的细胞核,只在间期才可以看到它的全貌。细胞核的形状随物种的细胞类型以及功能状态的不同而有很大的差别,也常和细胞的形态相关联。如球形或柱形的细胞,核多呈球形或椭圆形;梭形的平滑肌细胞的核则是杆状;中性白细胞的核呈分叶状。正常情况下,核的大小与细胞大小的比例是相适应的,细胞越大,核也越大,这一规律称为核浆比,如比例失调,便会促使细胞分裂。核的大小主要取决于其DNA的含量(即所谓倍性)及其功能状态。多倍性核的出现有生理性的,也见于病理性的。在细胞萎缩、核内的异染色质增多和细胞功能代谢降低时,可出现核变小。当细胞损伤强烈时,变性核增大,可进一步变为核固缩,甚至核的溶解和碎裂,是细胞死亡的征象。

处于间期细胞的细胞核又称间期核,其基本结构包括核膜、染色质、核仁和核基质。在细胞分裂中,核膜和核仁消失,而染色质则凝聚,螺旋化构成了染色体。

核膜 核膜(nuclear membrane)又称核被膜(nuclear envelope),是进化的产物。核膜的出现使细胞有了完整的细胞核,其重要意义在于使细胞中的遗传物质集中于核内,有利于其功能的发挥。核膜是由外、内两层单位膜构成,中间隔有扁平腔道称为核周间隙。核膜外层的外表面附有多聚核糖体,有时可见到个别部位与粗面内质网相连接,其腔道也可相通。核的外膜表面亦可见有微丝、微管,可能与细胞核在细胞内固定有关。

对分离的细胞核外层核膜进行研究,发现其组成成分以及其所含酶的种类与内质网膜无明显区别,因而一般认为核膜来源与内质网有一定的联系。在细胞有丝分裂末期,可以见到若干内质网小泡聚集在染色质周围,然后重新组建形成核膜,所以认为核膜是包围核物质的内质网的一部分。它是分布于细胞中的"细胞膜性系统"的一部分,而不是独立的结构。它的意义在于使整个膜系统更好地发挥"区域化"作用。

核膜内层与核膜外层平行,没有核糖体附着。其向核质的一侧,有一层电子密度很大的纤维网状结构,称为核纤层(nuclear lamina),又称核内致密层,系由许多纤维蛋白质丝构成的片层结构。核纤层介于核膜与染色质之间,在核内与核基质连接,在核外与中间纤维相连,构成贯穿于细胞核和细胞质的统一的网架结构体系。其功能可能与核膜、染色质及细胞核的构建有关,它为核膜、染色质提供了支架,与核内骨架一起,在核组装过程中发挥作用。

核周间隙位于核膜内外两层之间,宽度不很一致,与细胞的生理、病理状况有关。它与核外内质网腔有临时通道相连,其中充满着各种蛋白质和酶。其功能是细胞核与细胞质之间物质交换的渠道,是细胞核与外界环境间相互联系的通道。

核膜结构中最突出的是核孔的存在。核孔是在核膜的某些地区,由内外核膜相对连接、愈合而形成的小孔。核孔的数目随细胞分化程度、生理情况以及细胞类型而异。核孔内有一层电子致密物质及一些非膜性的结构所组成,所以又称之为核孔复合体。在复合体的外周,紧靠核孔边缘地区由微丝蛋白缠绕而成的球形环孔颗粒,呈八角形排列于核孔的周围。环孔颗粒之间散布电子致密物质以及与由核糖体蛋白所组成的细丝相连结。所以整体核孔并不是内外完全相通。据实验估计,只有其正中部位有一直径约为9nm的孔道(图1)。

核膜的有无是原核细胞和真核细胞主要区别之一。原核细胞的遗传物质虽早已存在,但弥散在整个细胞中,当细胞出现了核膜就把遗传物质围在一起,集中于核内,故核膜起了极重要的"区域化"作用,以维持核物质的稳定,使DNA和细胞质的活动分隔开。但是,在保证遗传物质稳定的情况下,必须允许核内外有一定的物质交流,以保证基因在细胞质中的表达。核膜的物质转运主要有直接渗透、核孔复合体的运送和核膜的泡膜运输。核膜可以让一些离子通过,如Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cl^-等。单糖、双糖、氨基酸、核仁蛋白

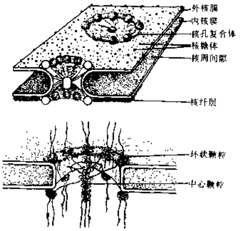


图1　核孔结构模式图

质、核基质蛋白质等因分子不大也可以通过核的内外膜而进入核内，但比较困难，较大分子的物质如 α 球蛋白、白蛋白等则都要通过核孔复合体。经核孔进入核内的过程具有选择性，只有与核内活动有关的"核内蛋白质"才能进入。但其机制与进入细胞内其他膜性细胞器不甚相同。能被选择而进入核内的大分子蛋白质必需附有"入核信号"，即含 4—8 个脯氨酸、精氨酸或赖氨酸等氨基酸残基带正电荷的短肽，通过有关的受体引导其通过核孔进入核内。由核糖体合成的组蛋白、DNA 和 RNA 聚合酶、基因调节蛋白等从核外输入核内，同时也由于核外合成蛋白质的核糖体，需要不断地由核内输出其组成材料。这些核外的具有入核信号的蛋白质大分子及核内 RNA 分子、核糖体前体分子进出核孔都要经主动运输方式进行，而且均系由位于核孔周围的环孔颗粒中的某些受体所制约。核孔是可以开启与关闭的通道，其机制则仍在探索。

染色质　间期细胞的核内有大量能为碱性染料所染色的物质称为染色质(chromatin)。染色质在细胞有丝分裂过程中高度螺旋化和折叠形成了染色体(chromosome)。在细胞分裂间期，染色体又进行解旋疏松为染色质，两者实际上是同一物质在不同时期的不同形态表现。

染色质的主要化学成分为 DNA 和组蛋白，其含量比例相近。此外，尚有少量非组蛋白和 RNA。①DNA 是遗传基因的组成成分，含量稳定。②组蛋白为含赖氨酸和精氨酸比较多的碱性蛋白质，以离子键与 DNA 紧密结合，含量和种类稳定。它在细胞分裂过程中参与维持染色体的结构，并有阻遏 DNA 转录 RNA 的能力。③非组蛋白是一类富含门冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的蛋白质，故又称为酸性蛋白质，带负电荷。它含量变化很大，种类很多，用双向凝胶电泳法可获得 500 多个不同组分的非组蛋白。非组蛋白含有组蛋白所没有的色氨酸，可以作为其特异的标记物。细胞核中的非组蛋白中包括有与 DNA 合成、修复和转录有关的酶及调控因子，故在细胞活动中甚为重要。染色质体外重组技术证明，当具有特异性的非组蛋白出现时，就决定细胞的某一组基因开始转录。④核内 RNA 有 tRNA、rRNA 和 mRNA 的前体，称为核不均一 RNA(hnRNA)。此外，还有一种分子量较小的核内小 RNA(snRNA)，体外实验说明它具有提高转录的能力，并参加 mRNA 前体的剪接和加工。

间期核染色质按其形态表现、螺旋化和折叠程度的不同分为异染色质和常染色质两类。异染色质为螺旋程度较高、盘旋紧的纤维状染色质，多分布于核的周围和核孔的周围，有些散布在核仁中或其周围，有些则分散于核基质呈颗粒状。异染色质又可分为两种，即结构异染色质和兼性异染色质。前者是永久性地处于浓缩状态中，功能不活跃；后者则在一定的发育条件时期或一定生理条件下，可以转化为常染色质。常染色质与异染色质不同，形态上呈伸展的细微纤丝，一般分布在核基质的中央部位或介于核边缘异染色质之间以及核仁内部。常染色质的功能甚为活跃，其中的 DNA 参与 RNA 的转录，是遗传物质发挥功能最主要的部分。在人体各种细胞中，常染色质与异染色质分布的比例并不一致，一般的情况是：凡专一化程度高的细胞，其核中的异染色质较多，如精子、低等动物的红细胞；而分化低、分裂快的细胞则其细胞核的常染色质较多，如胚胎细胞、小肠腺细胞、癌细胞等。在病毒感染、X 线或局部缺血等有害因素作用下，染色质浓缩，且沿核膜内层分布，继而整个细胞核收缩成一个致密团块，即核固缩，它是细胞死亡开始的征象。当细胞核呈分布不均的斑块状，称为核异常，它是恶性前期或恶性细胞的典型表现，即意味着细胞的去分化。

经过生化分析确认了染色质内含有 DNA 和组蛋白两种成分，对它的基本结构，至今还没有满意的结论。目前被普遍接受的是 Kornberg 于 1974 年提出的染色质是由核小体(nucleosome)在 DNA 分子上相隔成串珠状排列的构造。

核小体是由核心颗粒(core particle)与一小段只含有 DNA 分子的连接部组成，是为染色质的基本结构单位，核小体的形态不是呈直线排列，是由组蛋白和 DNA 链相互缠绕褶叠而成。核心颗粒又是由组蛋白和 DNA 分子组成。组蛋白有下列几种成分：H1、H2A、H2B、H3 和 H4。其中的 H2A、H2B、H3 和 H4 在有些非组蛋白的参与下，各以两个分子组装成一个八聚体的扁圆形结构，称为组蛋白八聚体，其外面缠有 140 个碱基对所组成的 DNA 链。这 DNA 链则以顺时针方向绕 1¾圈。八聚体内不含组蛋白 H1。整个核心颗粒高约 5.7nm，宽约 11nm。核心颗粒之间为 20—100 个碱基对的连接部。连接部上结合有一个组蛋白分子 H1。核小体模型很好地解释人们在电镜下所看到的 10nm 染色质的结构基础(图 2)。染色质组装的染色体的详细过程目前尚未完全清楚，但大体可以"四级折叠模型"说明。成串核小体所构成的10nm宽度的染色质纤维

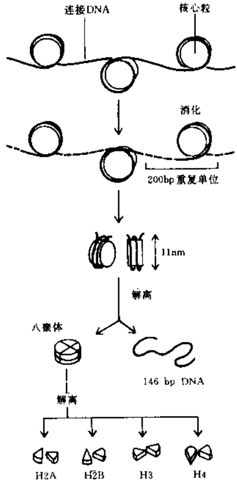


图2 核小体的各个组分

称为染色体的一级组装。1976年Finch等人提出螺线管(solenoid),用以解释一级结构的再缠绕折叠的情况,即由6个核小体作为一个螺线管的外径,一环又一环地螺旋延伸组成了螺线管,其外径为30nm,内径为10nm。组蛋白H1分子具有把相邻的核小体紧密结合起来的作用。这种螺线管结构被认为是染色质的二级组装。再进一步的三级组装过程意见不一,曾有超螺线管的解释,认为以螺线管盘曲组成直径约400nm的染色质纤维。最近通过对动物卵细胞的灯刷染色体和昆虫多线染色体研究得到的启示提出较新的说法,认为从二级组装通过一系列环带包扎而成的,两环带间由DNA附着蛋白质缩合而成,环与环之间大小差别很大。这就是第三级组装。更高一级的组装是由环带结构进一步螺旋化和折叠形成中期染色体。经过四级组装,DNA长度大大地压缩,高度压缩的染色质,不发挥原有的功能,但可将大量遗传信息储存于有限的空间,有利于染色质平均分配于子细胞。

电镜观察HeLa细胞的去组蛋白染色体,看到长长的DNA襻锚锭在非组蛋白的支架上,这些支架具有中期染色体的形状。这类染色体支架的生理意义尚未定论,可能保持染色体特定的结构域,以加速DNA的复制和转录。

关于染色体的形态特征和类型,见"遗传染色体"条。

核仁 原核细胞没有核仁(nucleolus),而真核细胞一般有一个或数个核仁,所以核仁是真核细胞区别于原核细胞的标志之一。早在18世纪末期,在光镜下已看到了核仁,但对其结构及功能都不了解。现已确证了核仁没有外膜,裸露在核内,象一团稀疏的海绵状结构,其中腔隙相通,内含核液。电镜观察人体成纤维细胞核仁的超薄切片可见到核仁的超微结构包括4种组分:①颗粒状成分。②散布于其中的若干分散的纤维状结构,为处于伸展状态的rRNA分子,颗粒状部分含有大量成熟的核糖体前体物质,即处于卷曲状态的rRNA分子。③常染色质,是由核仁外周的异染色质伸入的。这部分的染色质称为核仁相随染色质,其中含有大量的rRNA基因,即相当于染色体上的核仁形成区,故又称为核仁组织者区(nucleolus organizer region,NOR)。核仁形成区仅存在于有随体的染色体上,例如,人体细胞仅存在于第13、14、15、21、22对染色体。在细胞有丝分裂末期,上述各条染色体中的核仁形成区可以形成小核仁(数目可达10个),但随即互相融合而成为一个或两个体积较大的核仁。④核仁基质,与细胞核基质相同。

核仁是生产核糖体的机器,是转录和包装核糖体的场所。从核仁相随染色体上的rRNA基因(rDNA)转录为rRNA,经过几道工序加工。用^{3}H-UdR掺入肝癌细胞进行电镜观察,首先掺入到核仁的纤维区,然后才到颗粒区内。可见核仁组织者是先合成纤维状45SrRNA分子,然后再加工成颗粒状前体。在这过程中还加入少量在核仁外的核基质中合成的rRNA(5SrRNA)和从细胞质进入的核糖体蛋白质。最后,才形成大小不等的核糖体前体分子,经核孔运出细胞核。

因核仁与蛋白质合成密切有关,故核仁增大见于RNA和蛋白质合成旺盛的增殖细胞,如再生时和肿瘤细胞等。在肿瘤细胞内还可见到核仁边集,核仁数量增多和外形不规则等变化。炎症和肿瘤时,由于合成功能升高,还可见核仁呈强嗜碱性。当细胞衰老,或经过照射、吖啶类药物处理后的核仁内空泡,意味着一种退行性改变。电镜下见到核仁的纤维成分与颗粒成分各自集中,彼此分离,称分离性核仁。此时,光镜下见核仁变小,无活性,这种现象见于使用抗生素、细胞抑制剂以及病毒感染、缺氧和放射线照射后。

核基质 过去,用光镜观察细胞核内部构造时,曾经认为上述许多构造都是悬浮在一种透明的液态物质中,其主要成分为水、无机盐和酶,当这些物质呈半固体的凝胶状态时,即称之为核基质(nuclear matrix);当这些物质处于液体的溶胶状态时则称之为核液。近年来的研究了解到在前人所谓的核基质或核液中还存在着一个以纤维蛋白成分为主,并含有少量RNA的网架结构体系。由于其基本形态和功能与细胞质中所发现的胞质骨架很类似,故有人称之为核骨架、核网架或核支架。广义的核骨架包括核纤层在内,而狭义的核骨

架即是核基质。核骨架是近年来被人们所重视的课题。电泳分析说明核骨架的主要成分是蛋白质，但其成分与染色质和胞质骨架很不相同，它的分子量多数为 40 000—60 000，主要为多种非组蛋白的纤维蛋白，其所组成的蛋白纤维粗细相杂，分布在整个核的内部空间的三维网络结构，核仁被网络在核骨架纤维网络之中。核骨架也与核孔和核纤层相连。它与核纤层的区别在于核纤层为片层的纤维蛋白，而核骨架则为一核内的网状支架，支撑着所有的核内其他结构。核骨架、核纤层与中间纤维相互在结构上的连接，形成贯穿细胞核和细胞质的网络系统。

核基质的主要功能是支持作用，除了支撑核内构造之外，还是 DNA 复制的起始点支架。也有认为核骨架为 DNA 特异性转录、加工及修饰提供合理的空间与有利的条件。核骨架与染色体构建关系密切，但对核骨架与染色体支架的关系是否等同，尚不清楚。

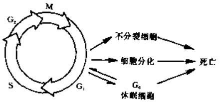
细胞周期

细胞藉分裂而繁殖，通过细胞分裂获得和母细胞相同遗传特性的子细胞，这一过程就是细胞增殖。连续分裂的细胞从一次分裂结束到下一次分裂完成所经历的全过程，为细胞增殖周期，通称细胞周期。每个周期包括分裂期和分裂间期。分裂期有光镜下可见的形态变化，细胞一分为二，此全过程称有丝分裂。分裂间期旧称静止期，因不见细胞核有明显的形态学变化，但是这时细胞核内的染色质处于最活跃的时期，基因表达活跃，合成大量蛋白质，是细胞执行它特别功能的时期。染色体中所含的全部基因组的 DNA 也在分裂间期进行复制。整个细胞周期划分为四个阶段：G_1 期、S 期、G_2 期和 M 期。其中 DNA 的合成是在 S 期进行的，G_1 期和 G_2 期分别是 S 期的前后间隙，M 期是为分裂期，又称丝裂期。M 期结束后，细胞即分裂为两个子细胞。

细胞周期各时相 (1)G_1 期：G_1 期是从细胞分裂完成到 DNA 开始复制的时期，也就是 DNA 合成的前期。这一时期，基因表达活跃，有大量的 RNA 与蛋白质合成，细胞体积因此增大，代谢旺盛，为进入 S 期作好物质准备。

G_1 期中，三种 RNA 的含量都迅速增加，RNA 聚合酶活性也升高。实验表明，使用 RNA 合成抑制剂作用于此期细胞，可阻止细胞进入 S 期。如用低剂量放线菌素 D 和 α-鹅膏蕈毒分别作用于小鼠 L 细胞和 BHK G_1 期温度敏感突变株 AF_8 细胞，均能使细胞停滞在 G_1 期。mRNA 的合成，导致多种蛋白质的合成。G_1 期虽无 DNA 的合成，但合成 DNA 所必需的酶都是在此期中产生的。另一些在此期中合成的重要蛋白质有 P_{53}、钙调素等。如使用钙调素抑制剂处理 G_1 期细胞，可抑制细胞从 G_1 期进入 S 期。G_1 期的另一重要生化事件是蛋白质磷酸化，它们与染色体结构改变和基因活化有关。

因此 G_1 期内所完成的生化事件对 S 期的启动是密切相关的。但并非所有的 G_1 期细胞都能进入 S 期。依照细胞增殖行为的差异，可将细胞分为三类：周期细胞、G_0 期细胞和终端分化细胞。①周期细胞：是连续分裂的细胞，如骨髓造血干细胞、消化道粘膜上皮细胞，这些细胞离开 G_1 期后进入 S 期，顺利通过细胞周期，完成细胞分裂。②G_0 期细胞：如肝、肾细胞，这类细胞完成 G_1 期后，暂时退出增殖周期，处于静息休眠状态。各种细胞的 G_0 期长短不等，最长的可延到生命终了。当细胞大量死亡或损伤需要补充时，或在某些特殊因子的刺激下，细胞可重新进入周期。③终端分化细胞：是不分裂细胞，这类细胞终生停止在 G_1 期，不再继续增殖，如角质细胞、神经细胞等(见图)。



细胞周期运转模式图

G_0.分裂间期　G_1.前间隙期　G_2.后间隙期

SDNA.合成期　M.分裂期

一个周期的具体时间因细胞而异，一般当细胞进入周期后，从 S 期到 M 期结束，这段时间比较恒定，而 G_1 期的长度因 G_0 期的插入在整个周期中变异范围最大。如中国仓鼠 V79－8 细胞甚至测不出 G_1 期，但小鼠食管上皮细胞中 G_1 期却可长达 115h。所以 G_1 期决定了细胞周期的时间长短。

G_1 期的另一特征是对一些不利于细胞增殖的调节因子十分敏感。一旦这些因子作用于细胞，则其通常阻断在 G_1 期，而其他各期不受影响。

(2)S 期：染色体所含的全部基因组的 DNA 复制是在 S 期中完成的，合成了完全相同的一套基因组。其中主要包括 DNA 的半保留复制和组蛋白的合成。S 期的时间恒定，哺乳动物细胞的 S 期一般为 6—8h，各个复制子的启动程序和复制效率也是相当恒定的(见“DNA 复制”条)。

组蛋白的合成和 DNA 复制是同时进行的，DNA 与组蛋白组装成核小体。当 S 期结束，细胞即进入 G_2 期。

(3)G_2 期：G_2 期是细胞有丝分裂的准备期。一些与有丝分裂有关的物质在此期中合成，如染色体凝集和有丝分裂装置构成所必需的组分。此时期中合成的核膜可溶性因子，在 M 期中能促使核膜溶解。

染色质在 G_2 期中已开始进行性地螺旋化。G_2 期结束标志着 M 期的开始。

(4)M 期：M 期包括前期、中期、后期和末期，是细胞进行有丝分裂的时期。M 期结束后，细胞分裂成两个子细胞，这两个子细胞又都进入 G_1 期(见"细胞分裂"条)。

细胞增殖调控 细胞增殖的调控是通过开启、延长、中断或关闭细胞周期而实现。对单细胞生物而言，主要是对营养、温度等生长条件的反应；对多细胞生物，则受信号分子的调节，如激素、生长因子和增殖抑制因子等。各种信号分子通过信号传递途径，激活了特定的调控蛋白，以开启与增殖有关的基因转录，最终产生特定的调控蛋白，控制细胞的增殖周期。现在已发现了大多数癌基因都与生长因子有关。有些癌基因的产物就是生长因子；有些乃是生长因子的受体；有些是信息传递的偶联因子 G 蛋白；另一些是直接调控基因开关的 DNA 结合蛋白，它们都参与了细胞增殖的调控。在正常细胞中存在着与细胞生长、分化有关的原癌基因(proto - oncogene)，它们发生突变、扩增或重排可因激活而使其表达发生改变，从而导致正常细胞的生长、增殖失控而引起癌变。

近年来分子生物学的研究，已经鉴定了多种细胞周期依赖性的细胞周期(cell division cycle, *cdc*)基因和周期蛋白(cyclin)基因。在 *cdc* 基因中的一种：啤酒酵母(*S. cerevisiae*)的 *cdc*28、非洲粟酒裂殖酵母(*S. prombe*)的 *cdc*2^+ 和人类 *cdc2HS* 基因所编码的蛋白质乃是分子量为 34 000 的蛋白激酶 P34。P34 可作为催化亚基，与作为调节亚基的 M 期周期蛋白结合在一起，共同组成 M 期促进因子(M - phase promoting factor, MPF)。当 MPF 发生磷酸化，使细胞进入丝裂期，即纺锤体装配形成、染色体螺旋化，变粗缩短、核膜解体；当 MPF 去磷酸化，M 周期蛋白降解，则有丝分裂结束，染色体分离、解螺旋化、核膜重新形成、纺锤体去装配，胞质分裂。另外，当 G_1 周期蛋白合成，与 P34 结合，则使细胞 G_1 期开始，即启动了 DNA 的复制、中心粒加倍等。所以周期蛋白的合成和降解、P 34的磷酸化和去磷酸化是细胞周期调控中发生的重要分子修饰事件。

细胞分裂

细胞的不断分裂、增殖使生物体得以发育生长，生命得以延续。细胞分裂有无丝分裂、有丝分裂及减数分裂三种方式，其过程包括细胞核的分裂和细胞质的分裂。

无丝分裂 无丝分裂(amitosis)是一种最简单的分裂方式，常见于原生动物中的纤毛虫类，在高等动物的间充组织、肌肉组织、体外培养细胞、创伤修复时的病理代偿细胞中也都有发现。分裂时，没有纺锤丝和染色体的形成，只是细胞体积增大，核拉长呈哑铃状，从中部断裂，胞质缢缩，形成两个子细胞。

有丝分裂 有丝分裂(mitosis)是大多数细胞的繁殖分裂方式。有丝分裂的过程就是细胞增殖周期中的丝裂期(M 期)。细胞通过有丝分裂，经过一系列复杂、精巧的过程，将 S 期中复制的 DNA 精确地平均分配到两个子细胞中，以保持子细胞遗传性状的连续性和稳定性。有丝分裂是一个核改组的连续过程，根据形态学上的变化，可将整个过程分为前期、中期、后期和末期。

(1) 前期(prophase)：G_2 期末，染色质已经开始浓缩。G_2 期结束，进入前期后，染色体进一步螺旋化，折叠和包装，由细长的丝状，逐渐缩短、变粗，形成染色体。每个染色体由两个 DNA 分子构成，每个 DNA 分子称为一个染色单体，两个单体互称为姐妹染色单体，由着丝粒将它们结合在一起，在形成染色体的同时，核仁逐渐缩小并解体，也即 rRNA 不再合成。在核膜的内层有一层中等纤维组成的网状结构，名为核纤层。在有丝分裂前期，核纤层磷酸化后溶解，核膜崩解成许多小泡，最后核膜消失，核液和染色体释入细胞质中。

前期中另一显著变化是由微管及其结合蛋白组成的有丝分裂器的形成，即星体和纺锤体的形成。动物和低等植物细胞内有一对中心粒存在，它是一对互相垂直的筒状小管，其实质是由微管蛋白构成的三联管。在 S 期，每个中心粒各复制装配一个与之垂直的子中心粒。至有丝分裂前期，两对中心粒彼此分开，移向细胞两极。中心粒具有微管组织中心的作用，向四周辐射出许多短的微管蛋白丝，即星射线。星射线和中心粒组成星体，两个星体之间以纵向排列的微管蛋白丝相连，因它形似纺锤，故名纺锤体。在整个分裂期中，有丝分裂器在维持染色体的平衡、运动和分配中有重要作用。

(2) 中期(metaphase)：染色体移向中央，排列在赤道板(为假想的平面)上，其着丝点附着在纺锤丝上，后者与赤道板垂直排列。

(3) 后期(anaphase)：此期最显著的特点是染色体的两条姐妹染色单体在着丝粒处分离，两条单体分开，此时每条染色单体便称之为染色体。在纺锤丝的牵引下，分开的染色单体分别移向细胞两极，成为数目相等的两组染色体。

关于后期染色体向两极运动的分子机制有多种学说，它们都主张与有丝分裂器的活动有关，其中主要有两种学说，一种认为与纤毛、鞭毛运动机制一样，是微管之间相互滑行而产生推动力；另一种叫做装配去装配模式，认为纺锤体的一端解聚，而另一端又重新聚合，当两端解聚力快，则使染色体牵引丝逐渐缩短，牵引染色体移动。

(4) 末期(telephase)：核纤层去磷酸化，核膜重组，包围后期中分开的两组染色体，形成两个子核。同时染色体解旋为染色质，核仁又重新出现，纺锤丝逐渐消失。

(5) 胞质分裂(cytokinesis)：有丝分裂过程包括核

分裂和胞质分裂两个过程。一般核分裂后随之发生胞质分裂。分裂末期，纺锤体开始解聚，但在赤道板处出现了新的微丝组织，微管也不断增加，其中混杂着高浓度物质和一些囊泡，这种结构称之为中体，这些微丝形成一个与细胞表面平行的环，叫做收缩环（contractile ring），其主要成分肌动蛋白与肌球蛋白互相滑行，收缩环不断缢缩，细胞膜在此处内陷成沟，最后胞质分裂，形成两个子细胞，细胞分裂也是一个细胞膜面积扩增的过程，后期细胞膜下贮存有大量的囊泡，是备用的细胞膜（图1）。

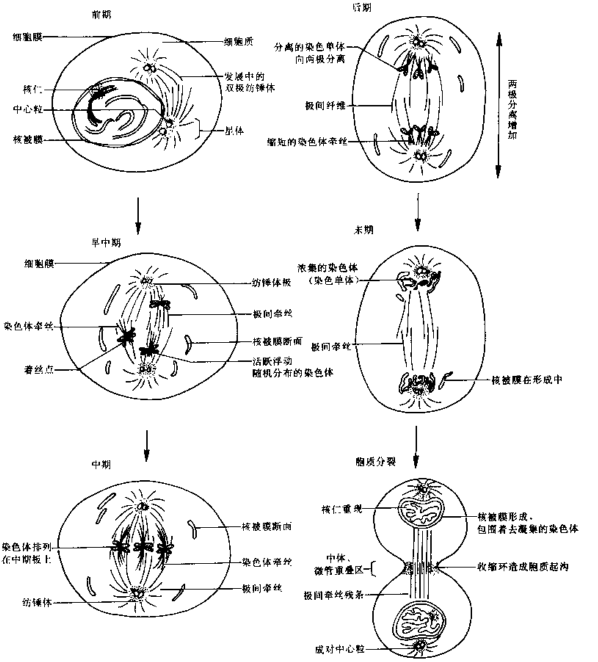


图1 有丝分裂过程

在自然状态下有丝分裂存在某些变异，如胞质不分裂而形成多核细胞（骨骼肌细胞）；染色体或染色单体不分离（染色体畸变）；多极分裂形成染色体数不等的子细胞（癌细胞）等。

减数分裂 有性生殖的个体发育、生长是细胞有丝分裂的结果，而个体的产生则是由生殖细胞经过减数分裂（meiosis），成熟为卵子与精子，两者结合成受精卵，然后经过细胞分裂、细胞分化、生长发育而成新个体。因此，减数分裂又称成熟分裂，是生殖细胞的繁殖方式，只有有性生殖的生物体才有。

减数分裂过程包括两次分裂，而 DNA 只复制一次，从而使精、卵细胞的染色体数减少一半。在第一次分裂中，同源染色体配对及遗传物质互换是其主要特征。

第一次减数分裂 减数分裂Ⅰ的前期变化最为复杂，时间也较长，甚至可长达几年、几十年。可将其

分为细线期、偶线期、粗线期、双线期和终变期五个阶段。

(1)细线期(leptotene):核体积增大,染色体凝集呈细线状,细线上有念珠状膨大处,为染色体丝折叠而成,叫做染色粒。

(2)偶线期(zygotene):同源染色体(homologous chromosome)配对,这一过程叫做联会(synapsis)。配对的染色体,其中一条来自父方,另一条来自母方。联会后每对染色体为一个二价体,每个二价体由四条染色单体组成,因此又称之为四分体。

联会的染色体之间具有 0.15—0.2μm 的空隙,形成一种特殊的结构,叫做联会复合体(synaptonemal complex, SC),其主要成分是蛋白质和 RNA。SC 的存在,参与染色体的配对重组机制,能稳定同源染色体的配对,并提供配对及染色体互换所需要的酶和因子。

(3)粗线期(pachytene):染色体进一步变粗、缩短,完成联会。在此期间,同源染色体的单体之间发生某些片段的断裂和互换,遗传基因就此可以重新组合,产生新的等位基因的组合。SC 对这一互换过程有促进作用。

(4)双线期(diplotene):又称合成期。同源染色体分开,但仍有几点相连,这些相连的接触点称为交叉点,SC 消失。此期 RNA 合成活跃。

(5)终变期(diakinesis):四分体均匀地分布在核内,其交叉部位减少,只在染色体的端部相连。核仁、核膜消失,纺锤体形成。

第一次分裂中期,四分体移至赤道板,每个四分体上有 4 个着丝点,一侧的纺锤丝与该侧的 2 个着丝点相连。后期,同源染色体分离,移向细胞两极。末期,细胞完成分裂,进入第二次分裂的间期状态。此时染色体数目已减半,成为单倍体(n)细胞。

第二次减数分裂 减数分裂Ⅱ与有丝分裂相似。减数分裂Ⅰ完成后,经过一个简短的间期,其间 DNA 不再复制,即开始进行第二次减数分裂。经过与有丝分裂相同的前、中、后、末期,每个细胞分裂成两个子细胞,每个染色体的单体各分配到子细胞(图 2)。

整个减数分裂过程结束后,原来的初级精母细胞或初级卵母细胞分裂成四个生殖细胞,每个细胞的染色体数目由原来的二倍体(2n)减少一半,为单倍体(n)。精细胞经过变形,成为有活动力的精子,而卵细胞中只有一个可以成熟,另外三个失去活性,叫做极体。通过受精,精子与卵细胞结合成受精卵,又恢复原来的二倍体,从而保持了染色体数目相对稳定,也就是保持了生物遗传性状的稳定性。同时,染色体之间发生的互换,使遗传基因重组合,也是生物遗传发生变异的基础。有丝分裂的结果使每个子细胞都得到同样全套基因组,而减数分裂的结果则可产生许多各种基因组合的子细胞,从而扩大了变异的范围,增强了对外界环境的适应能力。

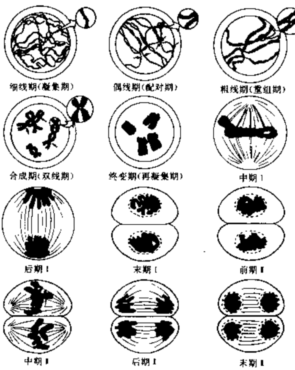


图 2 减数分裂图解

细胞分化

细胞分化(cell differentiation)是指同一来源没有特化的细胞,各自逐渐出现特有的形态、结构、生理功能和生化特征。就人体而言,成体约有近二千万亿个细胞,细胞的基本类型约 200 种,是精卵结合,经过一系列极为复杂的分化、发育过程,才成为完整的个体。

人体的细胞分化 有以下两种:

正常人体的细胞分化 细胞分化在胚胎期最为旺盛,但各种生物体在其一生中都有细胞分化过程活动。某些类型细胞,在出生以后仍持续不断地发生着细胞分化。

在人体各种组织细胞中,神经细胞和心肌细胞等一生中不再分裂,直至死亡为止。但是,大多数分化细胞群不断地增殖、分化和更新。新产生的分化细胞一般来自:①由原来的细胞进行分裂,结果产生了同一类型的分化细胞,如肌细胞和内皮细胞,即由简单的细胞分裂而更新。②代谢旺盛的组织,如消化道上皮细胞、造血组织等,由相对非分化的干细胞(stem cells)产生。干细胞,是一些尚未最终分化的细胞,经过一系列的分裂,一部分子细胞仍是干细胞,保持着继续分裂分化的特性,另一部分子细胞则最终成为分化细胞。各种类型的血细胞是由造血组织骨髓中的多能干细胞产生的,这些多能干细胞先产生各种类型血细胞的先祖细胞(progenitor cells),再由这些不同类型的先祖细胞各自在不同集落刺激因子的影响下大量增殖,最终分化成各种成熟的血细胞。成熟的血细胞已经丧失了分裂

能力，经过数日或者数周而死亡。骨骼肌是由肌母细胞产生，在成纤维细胞生长因子的作用下，肌母细胞增殖而后彼此融合，形成产生肌特异性蛋白的肌细胞。

细胞分化紊乱　细胞分化紊乱可形成肿瘤性生长。各种上皮组织的更新，如子宫颈上皮，在它的表面的分化细胞不断脱落，基底层的干细胞不断增殖更替。正常情况下，一个干细胞经过一次分裂，产生一个子干细胞和一个分化细胞，如干细胞分裂很快，形成的分化细胞也很快成熟、退变、脱落，这是一种生长和破坏的平衡。如果干细胞在诱变物质的作用下发生了“转化”（如基因表达异常或基因突变），干细胞大量增殖产生的子代细胞不断地继续进行分裂，后者最终不能形成正常分化的细胞，又不断地进行着分裂增殖，最后导致肿瘤性的生长，上述的生长－破坏平衡也受到损害。因此，肿瘤细胞具有相对无限制、失控制和不协调的生长能力，即丧失了正常细胞对生长控制的反应。某些类型的白血病是因正常分化顺序的紊乱和破坏，负责分化为特定血细胞的先祖细胞既持续不断地分裂，又不按正常顺序，即在分裂到一定数量后不形成终止的分化细胞。因此，分化是细胞正常或恶性的分水岭，肿瘤是分化异常的疾病，当采用分化诱导剂如维甲酸等，可以使某些肿瘤细胞分化。

分化状态的稳定与保持　有以下几种：

分化状态不可逆转　已经分化了的成熟红细胞不再能返回到前体细胞。胚胎细胞随着分化的进行，其发育潜能也逐步受到了限制、分化的可塑性也逐渐地减少或消失。例如骨骼肌细胞，在胚胎早期是由中胚层细胞形成的，在脊索的诱导下，这些中胚层细胞分化为成肌细胞，然后成肌细胞伸长、融合而形成了多核的肌细胞。当肌细胞一旦形成后，就不再能返回到肌细胞或中胚层细胞了，一直至死亡为止。

细胞分化不同于一般生理活动所引起的变化，如激素引起的变化，当其作用消失后，细胞即恢复原有状态。大多数成体组织已经分化的细胞，即使促使细胞分化的条件已经消失，在新的环境下也仍能保持其特征，被称之谓“细胞的记忆”（cell memory）。因此，细胞分化是不可逆转的，从而导致个体发育的不可逆转。

虽然分化状态是稳定的，但是在一定环境的作用下，即使是高度分化的细胞，也可在一定范围内发生变化。例如，成纤维细胞可以在结缔组织细胞的范围内受细胞间质、生长因子等作用而转化为软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞或平滑肌细胞。在此范围内的某种情况下，尚能够逆转。迄今尚不清楚逆转的原因，可能成纤维细胞是一种多能型细胞，或是由多种有一定转化方向的细胞混合在一起。

分化之前已经“决定”　细胞在显示特有的形态结构、生理功能和生化特征之前，已具有向某一特定方向分化的能力，称“细胞决定”（cell determination）。骨髓的干细胞，先进入细胞的决定阶段，发展成定向干细胞，然后再由定向干细胞向粒细胞、红细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的方向发展。利用带有不同遗传标记的胚胎细胞嵌合体，可以追溯细胞决定的时期和发育的命运。

细胞决定的时间有早有晚，因动物及组织的不同而有差异，一般是渐进的过程。原肠形成之后，三个胚层的发育只能限定在各自的分化范围之内。外胚层已不再能分化为中胚层的结构，反之亦然。在神经胚早期，将形成肌肉的体节从正常部位移植到胚胎腹部，还可以改变分化的方向，不形成肌肉而形成了肾管、红细胞等。但是，到神经胚晚期，移植体节就不能改变体节分化的方向。

细胞分化的分子机制　已知多细胞生物体的每个细胞都具有相同的基因组。细胞的分化和性状发育是基因型转化为表型的过程，是细胞特定的基因群的程序化的有次序表达的结果。实验胚胎学的工作揭示了细胞质对胚胎早期发育的影响，细胞质对基因活动的调控，因此研究基因表达的调控才能了解细胞分化的机制。

人体细胞约有200种基本细胞类型，其中含有至少5 000种不同的肽链。在检出的蛋白质中，大部分为各类型细胞所共有，例如细胞骨架蛋白、线粒体蛋白、组蛋白以及许多种酶，它们由“管家基因”转录。除了以上这些广泛分布的蛋白质外，每种特定组织或细胞尚具有近100种可检出的组织或细胞特异性蛋白质（包括酶），例如红细胞特有的珠蛋白、肝细胞的白蛋白、肌细胞的收缩蛋白，以及许多细胞含有的特异转录因子。它们是细胞分化的标志，是由不同的“奢侈基因”差别性转录的结果，因此转录的选择性调控对分化发育来说是最为重要的调节层次。对细胞特异的基因转录调控，则特异的转录因子的存在及其浓度在发育分化中起着关键性作用。已知转录因子之间组成相互协作的网络，它们串联式的顺序表达指导着果蝇的早期胚胎发育。在哺乳动物中也检出了一些参与器官特异性表达的转录因子，如肌细胞的分化，受 *MyoD*－1 基因、成肌素（myogenin）基因和 *MyD*－1 基因的控制。前两个基因的产物是DNA结合蛋白，*MyD*－1 是肌细胞分化的决定者。与此同时，在脊椎动物中，基因调控往往来自细胞外面的信号分子，如激素、生长因子以及细胞之间、细胞与间质之间接触的小分子物质。各种不同的信号可以影响基因的表达。

初级转录产物的可变剪接以及加尾部位的选择是转录后层次的调节。以骨骼肌的肌钙蛋白T的基因为例，它的全长有16kb，共有18个外显子，从检出的mRNA分子的顺序分析表明，可变剪接的结果可以产生64种不同的mRNA分子，因此产生了多种具有不同功能的肌钙蛋白T。现已证实，果蝇的性别决定既有转录层次的差别性转录的调控，也有剪接机制的调控。

转译层次的调控主要是转译速度的变化，是蛋白质合成量的多或少的基础。转译速度是受mRNA分子的降解速度所控制，mRNA分子的降解速度既与本身

的结构(有否多聚A尾及非翻译区的调控元件A序列)有关,也受激素、营养成分等调节。

细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是由一系列细胞代谢变化而引起的细胞自我毁灭,又称程序性细胞死亡(programmed cell death),是在基因控制下细胞的主动死亡过程,通过合成特殊蛋白质而完成的,在形态上具有一定特征。细胞凋亡的概念是由Kerr等于1972年首次提出,它与细胞坏死(necrosis)是两种不同的概念,前者是细胞在受到伤害时,发生细胞肿大、胀裂,胞内物质溢出,导致周围组织发生炎症;后者则相反,细胞体积缩小,核浓缩,在核小体间被核酸内切酶消化成片段。

生命过程中通过细胞凋亡可以清除不需要的细胞,或谓通过启动细胞凋亡而"自杀",对胚胎发育、变态和组织转换,包括免疫系统的发育和发挥功能都是必不可少的。近几年来,细胞凋亡研究已取得不少成就。

细胞凋亡作为细胞主要功能性活动之一,是由基因控制的概念已获共识。它与基因指导细胞增殖、分化相同,是细胞对内外信号刺激的反应之一。关于细胞凋亡的遗传学知识主要是在线虫的研究中获得的(1991)。线虫(*C. elegens*)是由1 090个细胞所组成,其中的131个细胞以凋亡方式死亡。从几种作用于细胞凋亡的突变体中,发现有2个基因,即*ced*-3和*ced*-4是细胞的"死亡基因",其中任何一个基因发生突变,将使细胞逃脱死亡的命运。进一步研究发现,另一种称作*ced*-9的基因能控制*ced*-3和*ced*-4的表达,活化时可以阻止细胞凋亡;失活时则把细胞引向死亡。

诱导细胞凋亡的细胞内因子 细胞凋亡与细胞的增殖或分化相同,都需要来自于其他细胞给出或撤销各种不同的信号。实质上,细胞依赖主要生存因子而得以存活,同时也抑制了细胞凋亡是很普遍的现象。例如,神经细胞依赖于神经营养因子存活,如果不能获得足够的营养因子即发生死亡。一些免疫细胞在去除白介素(IL-2)后也进行凋亡。造血干细胞则在集落刺激因子的作用下,抑制了凋亡,使分化按预定的途径进行。

细胞凋亡与一些第二信号系统有关,取决于细胞类型和接受的其他信号。由于对细胞增殖、分化的分子调控的研究远超过了凋亡的研究,某些已被肯定对增殖、分化发生作用的蛋白质也可能对凋亡起重要作用。

(1)ICE样蛋白酶:ICE为白介素非转换酶的缩写,此类酶可导致哺乳动物细胞凋亡,已发现有10个以上成员,有的能催化聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)水解,以致失去DNA损伤修复及维护基因完整的作用,导致细胞凋亡。

(2)Fas与其配基结合:Fas即APO-1,为膜蛋白,属肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族。Fas与其配体(Fasl)结合,可导致细胞凋亡,这是Fas与其配体结合后可以与细胞内一些死亡区结合蛋白或受体蛋白作用而引起凋亡的。然而Fas调控的细胞凋亡可被ICE样蛋白酶特异抑制物所抑制。说明Fas与配体结合引起的凋亡与ICE的作用密切相关。

此外Fas结构中的死亡区可激活鞘磷脂酶,水解膜上鞘磷脂,生成神经酰胺,作为第二信使,引发凋亡过程。

已经证明,环境刺激因素如X线、紫外线、热休克等,或是各种使细胞内神经酰胺增加的因素均可使细胞内分裂原激活蛋白激酶(MAPK)系统活化,导致细胞凋亡。但是完整的转导凋亡的信息通路仍有待进一步研究。

(3)P53:*p53*基因是一种肿瘤抑制基因,其产物P53是控制增殖的重要因子。它对某些细胞的凋亡具有显著的作用。如将正常的*p*53基因导入髓性白血病细胞并在其中表达,可使该细胞发生凋亡,若加入白介素IL-6能对抗*p*53的这种作用。在某些细胞中,P53可使DNA受到放射损伤的细胞停止在G_1期,使一部分细胞发生凋亡,另一部分细胞修复DNA,恢复正常分裂;如无P53,受损细胞将继续分裂,其结果细胞发生突变、非整倍化,致分裂差错和死亡。

(4)c-Myc:原癌基因*c*-*myc*与*p53*基因相似,也对某些细胞的凋亡有显著作用,其基因产物c-Myc是控制增殖的重要因子。如在生长因子匮乏的情况下,细胞生长停止,若c-Myc继续存在能诱使细胞发生凋亡。c-Myc既能促进增殖,介导细胞从休止期转向增殖状态,又能诱导细胞发生凋亡。细胞出现那种结果,决定于细胞接受的外来信号,即有否生长因子或其他存活的刺激信号的存在。当细胞增殖发生障碍时,*c*-*myc*基因启动凋亡程序,以消除因突变而致细胞周期调控失衡的细胞。c-Myc效应与P53相同,对细胞类型和刺激信号具有特异性,并非所有细胞诱导凋亡所必需。c-Myc是一种转录因子,一方面激活介导细胞增殖的基因;另一方面也激活诱导凋亡的基因。因此c-Myc在决定细胞增殖、静止和分化及死亡的命运中起着重要的调节作用。

(5)转化生长因子β_1(TGFβ_1):转化生长因子β_1(TGFβ_1)与凋亡相关,属于一种表皮生长抑制因子,为参与各种器官分化和退化的蛋白家族成员之一。TGFβ_1在体外既可抑制肝细胞增殖,同时也能诱导凋亡。TGFβ_1是成年鼠肝培养细胞DNA合成的有效抑制因子;正在进行凋亡的细胞可被TGFβ_1前体的酶标抗体染色,而正常或坏死的肝细胞则否,故TGFβ_1可作为凋亡细胞区别于坏死细胞的一个分子标志。

抑制细胞凋亡的细胞内因子

(1)Bcl-2:原癌基因*bcl*-2是哺乳动物中与细胞凋亡关系密切的基因之一。它与*ced*-9基因相似,是

细胞凋亡的特异抑制者。它可以控制人类一定种类的细胞，包括免疫系统B、T细胞的自杀倾向，故又称之为人体细胞的"长寿基因"。*bcl*-2基因的产物Bcl-2是线粒体内膜蛋白，也分布于其他胞内膜如内质网和核膜的表面。Bcl-2的作用不是刺激细胞增殖，而是通过抵抗多种形式的细胞死亡，以延长细胞寿命，因而抑制了细胞的丢失。Bcl-2的过量合成能使一些细胞，即使在去除生长因子后，寿命依然增长，如注射Bcl-2可使经去除神经生长因子而应致死的交感神经细胞却能存活。Bcl-2的抗死亡作用具有选择性，只对某类细胞有效。人类许多因细胞大量死亡为特征的疾病，如神经系统退行性病变、中风和脑损伤等，其中有些疾病是由于*bcl*-2类基因功能失活而造成。

(2)Bax：应用免疫沉淀法分离到一种Bcl-2相关蛋白——Bax，乃是Bcl-2家族中的一个成员，其氨基酸的同源性不高，但集中在其中的两个区域。从功能上分析，Bax与Bcl-2的作用相反。在一定条件下(如白介素IL-3匮乏)，Bax与Bcl-2协同作用，Bcl-2就不能抑制细胞凋亡，也即Bax抑制了Bcl-2的活性。如存在IL-3，则Bax不能诱导凋亡，由此可以说明Bax效应是在与Bcl-2或其他分子协同作用下才能发挥。已知*bax*基因在许多组织细胞中表达，其产物Bax是二聚体，它可与Bcl-2形成异二聚体。实验证明，Bax与Bcl-2两者之间的比例可以决定细胞的生死存亡。

(3)Bcl-X_L，Bcl-X_S：*bcl*-x基因也是*bcl*-2家族中的一个新成员，在功能上，它是细胞凋亡的调节基因。通过RNA的可变剪接，产生两种功能完全不同的蛋白质，即较大的Bcl-X_L和较小的Bcl-X_S。Bcl-X_L较Bcl-2小，结构功能与Bcl-2同，至少对白介素IL-3匮乏的细胞起抑制凋亡的作用；Bcl-X_S的功能与Bax非常相似，抑制Bcl-2的作用，使凋亡进行，但它不同于Bax，不能与Bcl-2形成异二聚体，而是以类似Bcl-2突变形式与Bcl-2争夺底物，或成为调节者以阻止Bcl-2的抗死亡效应，*bcl*-x也在大范围的组织中表达，尤其在中枢神经系统和胸腺中表达。

干细胞

干细胞(stem cell)是指机体组织中始终存在并具有自我繁殖能力的细胞。其最大特点是分裂后的两个细胞中有一个仍保持原状，使干细胞保持稳定的数量。60年代初，通过脾集落实验对造血干细胞进行了深入的研究，为揭示干细胞的生物学特性起了重要的推动作用。根据干细胞所产生分化细胞的种类，可将干细胞分为单能干细胞和多能干细胞两类，前者只产生一种分化细胞，故又叫定向干细胞；后者则能产生一种以上的分化细胞。干细胞的分裂增殖是细胞再生的重要基础和主要途径之一。

机体中，干细胞的分布非常广泛，但数量少而稳定，如造血干细胞只占骨髓有核细胞的0.5%。其他的干细胞还有表皮中的部分基细胞，消化道、呼吸道粘膜上皮中的基细胞或未分化细胞，睾丸中的A型精原细胞、室管膜细胞及肌卫星细胞等。有关干细胞的形态，从已确认的来看，它们与胚胎细胞非常相似，但有些干细胞的形态特点仍不清楚。目前普遍认为干细胞具有以下形态特征：细胞较小，染色质分布较弥散，核仁较明显，胞质内除游离核糖体外，其他细胞器很少。

干细胞生活在特定的微环境中，其活动受局部和全身有关生长因子的调节，如红细胞生成素(erythropoietin)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)、干细胞因子(stem cell factor)等能刺激相应的干细胞进行分裂。干细胞分裂时在G_0期停留时间很长，因此它的分裂周期较长，分裂频率较低。干细胞的这一特性是为了保证有足够的时间修复DNA复制时出现的误差，以保持干细胞原有的结构功能，否则细胞将发生突变。突变细胞可能因不适于生存而死亡；也可能不出现严重障碍而继续生存；或成为无限繁殖的肿瘤细胞。

上皮组织

上皮组织(epithelial tissue)由大量形状规则、排列紧密的细胞和少量间质组成。细胞彼此有特殊细胞连接结构牢固相连。组成上皮组织的细胞称上皮细胞，上皮组织简称上皮。上皮细胞朝向身体表面或器官腔面的一面，称游离面或细胞顶面，其游离面因接触不同的环境而具有不同的结构，有的细胞顶面分化出微绒毛和纤毛等，它们各有不同的功能。上皮细胞的另一面是基底面或底面，附着于基膜，基膜是一薄膜，上皮组织藉此膜与深部结缔组织相接。上皮组织内大多无血管和淋巴管，其营养物质供应和代谢产物排泄由深部结缔组织内的血管供应。上皮内一般富有神经末梢，多为感觉神经纤维的轴突，穿过基膜进入上皮，在上皮细胞间反覆分支形成游离神经末梢。上皮组织主要可分被覆上皮、腺上皮、感觉上皮、生殖上皮和肌上皮等。被覆上皮分布广泛，覆盖在身体的外表面和衬贴在体腔和有腔器官的内表面。它有保护、吸收、分泌和排泄的功能。腺上皮是由腺细胞组成的，以分泌功能为主的上皮。有的腺细胞位于被覆上皮内组成腺上皮；有的深陷于深部结缔组织内；有的则构成独立的器官，称为腺。感觉上皮指上皮内有特殊分化并有感受特殊刺激的细胞，如味蕾、嗅上皮、内耳位觉和听觉感受器及视网膜等。生殖上皮见于睾丸生精小管的生精上皮细胞，不断分裂分化生成精子。肌上皮指某些腺泡基部的上皮细胞胞质内含有与肌丝相似的细丝，有收缩功能。上皮组织可来源于胚胎的内、中和外胚层。皮肤的表皮、汗腺、皮脂腺、毛和甲、角膜上皮、乳腺、盯聍腺等起源于外胚层。咽以下消化管粘膜上皮、喉以

下呼吸道上皮来源于内胚层。肾及排尿管道上皮、男女性生殖管道上皮来自中胚层,心、血管和淋巴管上皮也来自中胚层。

被覆上皮 具有典型的上皮组织结构,细胞紧密排列成层,细胞之间有少量粘合质。它分布广泛,除关节腔软骨面外分布在身体表面和有腔器官的内表面。根据上皮细胞的排列层次和细胞形态而分类。仅由一层细胞构成的上皮称单层上皮,由两层或两层以上的细胞构成的上皮称复层上皮。按细胞形态(复层上皮浅层细胞形态)又可分为扁平、立方和柱状上皮。

被覆上皮的分类和主要分布

- 单层上皮
  - 单层扁平(鳞状)上皮
    - 内皮:心、血管和淋巴管的腔面
    - 间皮:胸膜、腹膜和心包膜腔面
    - 其他:肺泡和肾小囊壁层等
  - 单层立方上皮:肾小管、甲状腺滤泡等
  - 单层柱状上皮:胃、肠、子宫和输卵管等腔面
  - 假复层纤毛柱状上皮:呼吸管道的腔面
- 复层上皮
  - 复层扁平(鳞状)上皮
    - 未角化:口腔、食管和阴道等的腔面
    - 角化:皮肤的表皮
  - 复层柱状上皮:睑结膜和尿道海绵体部等
  - 复层立方上皮:肛管和女性尿道近开口处、汗腺导管
  - 变移上皮:肾盏、肾盂、输尿管和膀胱等的腔面

单层扁平上皮 又称单层鳞状上皮,仅由一层不规则形的扁平细胞组成。胞质少,细胞器不发达,游离面有少量长短不一的微绒毛,细胞间有紧密连接或缝隙连接。细胞基底面附着于基膜。衬贴在心、血管和淋巴管腔面的单层扁平上皮称内皮(endothelium)。被覆于心包膜、胸膜、腹膜腔的单层扁平上皮称间皮(mesothelium)。内皮细胞很薄,表面很光滑,胞质含有杆状细胞器(Weibel - Palade body,W - P小体)与吞饮小泡。杆状细胞器是一种有包膜的杆状结构,长约3μm,直径0.1—0.5μm,免疫组化研究证明内含有与凝血有关的第Ⅷ因子相关抗原,因此认为它参与该蛋白的合成和储存。有的内皮细胞有贯穿细胞的孔,有利于物质交换和转运。内皮细胞可分泌多种生物活性物质。间皮细胞有吸收和分泌功能,使细胞表面湿润光滑,便于内脏蠕动和缓解器官间相互摩擦。

单层立方上皮 由一层立方形的细胞组成,细胞游离面有微绒毛,其长短与数量因不同部位而有所不同,如肾近端小管有密集排列长短一致微绒毛组成的刷状缘。细胞间有连接复合体,细胞基底面附着于基膜。单层立方上皮见于肾小管、脉络丛、睫状体、晶状体前上皮、视网膜色素上皮、甲状腺滤泡和一些腺的小导管及许多外分泌腺的腺泡细胞。

单层柱状上皮 由一层棱柱状细胞组成。细胞有明显的极性,即细胞两端的结构与功能呈现差别。单层柱状上皮分布于胃、肠、肾集合小管、胆囊、输卵管及子宫腔面。游离面常见微绒毛,小肠上皮细胞微绒毛长而密,形成纹状缘。相邻细胞侧面有连接复合体,基底面附着基膜。此种上皮有吸收和分泌功能。杯状细胞常散在分布于单层柱状上皮内,有分泌粘液,滑润与保护上皮的作用。有的单层柱状上皮细胞游离面有纤毛如输卵管、子宫等处。

假复层纤毛柱状上皮 由三种不同形状(柱状、梭形和锥体形)和高低不一的单层细胞组成,每个细胞的基底面均附于基膜,但只有柱状细胞顶端伸达上皮游离面。由于几种细胞高低不一,细胞的位置也高低不等,从上皮的垂直切面观察上皮似为复层,故称假复层上皮。柱状细胞游离面常附有纤毛称假复层纤毛柱状上皮,分布于喉、气管、支气管等呼吸道、咽鼓管和鼓室、输精管和泪囊。呼吸道上皮中有杯状细胞。杯状细胞分泌粘液使腔面湿润光滑,并粘着灰尘和细菌等物,纤毛将此异物向一定方向推进。假复层柱状上皮分布于男性尿道及附睾管等。

变移上皮 又称移行上皮,因细胞的形态和层数随器官的收缩和扩张状态而变化。器官收缩时,细胞变厚,层次变多,约有5—6层;器官扩张时,细胞变扁,层次减少,仅有2—3层。变移上皮传统属复层上皮,但近年来研究表明各层细胞基底部突起—脚状突起均附于基膜上,因此现将它属假复层上皮。它分布于肾盏、肾盂、输尿管、膀胱和尿道前列腺部。组成变移上皮的细胞可分三种:①表层细胞:较大且厚,垂直切面上呈伞形,细胞表面隆起,凹凸不平,基底部脚状突起伸向基膜,此种细胞称盖细胞,一个盖细胞可覆盖几个中间层细胞。盖细胞顶部胞质致密,形成嗜酸性较强染色较深的壳层,有防止尿液侵蚀上皮的作用。电镜观察细胞间有紧密连接和桥粒,顶部胞膜形成许多皱褶并内陷形成大小不同、形状不一致的小泡。当膀胱扩张时,小泡变小或消失,借胞吐作用将小泡膜展开,补充和扩大胞膜,小泡是暂时储存膀胱收缩时多余的腔面胞膜。②中间层细胞:约有数层,呈柱状或倒置梨形,也有脚状突起伸向基膜。③基底层细胞:较小,呈锥体形或立方形位于基膜上,嵌在浅层和中间层细胞脚状突起之间。变移上皮与膀胱的扩张和收缩功能相适应,它对水和离子的通透性比其他上皮为低,有一定的屏障作用。

复层扁平上皮 又称复层鳞状上皮,由多层细胞组成,是人体最厚的上皮。因表面几层细胞为扁平鳞片状,故称此名。上皮由深至浅可分基底细胞层、棘细胞层和表层。基底细胞层为一层小的立方或低柱状细胞,位于基膜上面,胞质内游离核糖体多,常见分裂相,它是一层较幼稚的细胞,增殖能力强,新生的细胞渐向浅层移动,以补充表层脱落的细胞。棘细胞层是由多层较大的多边形细胞组成,细胞有许多细小突起,故称棘细胞。相邻细胞的棘状突起相互连接,彼此以桥粒相接触,构成细胞间桥。胞质内有成束细丝称张力原纤维与膜被颗粒。表层细胞呈扁平形,核固缩变小,胞

质嗜酸性强，表层细胞趋向退化死亡并不断脱落，由深层新生的细胞补充。复层扁平上皮的基底面与深部结缔组织的连接凹凸不平，以致扩大了两者之间接触面，并有基膜相隔。复层扁平上皮分布于皮肤表皮、口腔、咽、食管、肛门、鼻前庭、阴道等处。表皮的细胞层数较多，浅层细胞的胞核与细胞器渐消失，胞质内充满角蛋白，细胞干燥变硬，常成片脱落，称为角化的复层扁平上皮。

复层扁平上皮浅层细胞有胞核，胞质中含角蛋白较少，称为非角化的复层扁平上皮。复层扁平上皮有很强的机械保护作用，角化上皮尤为显著，耐受机械和化学刺激，并能防止体内水分蒸发和阻拦细菌和异物的侵入。复层扁平上皮生理性更新较快，受损后修复也较快，再生能力很强。

复层立方上皮 由两层或数层细胞组成，表层细胞为立方形，深层细胞为立方形或多边形。此种上皮较少见，汗腺导管是典型的一种，其他存在于眼结膜、肛管、女性尿道开口部的上皮，此上皮有保护作用。

复层柱状上皮 由数层细胞组成，表层细胞为柱状，深层细胞为立方形或多边形，中间层细胞为梭形。此种上皮较少见，位于眼结膜穹窿部、尿道海绵体部、肛门、会厌喉面等处以及一些腺的大导管。表层柱状细胞游离面附有纤毛则称复层纤毛柱状上皮，见于咽、会厌软腭和喉的上皮。

上皮组织的特殊结构 上皮细胞的结构与功能相适应，在其游离面、侧面和基底面上常分化形成各种特殊结构。这特殊结构是由上皮细胞的细胞膜和膜附近细胞质与细胞间质共同构成的。上皮细胞游离面有微绒毛与纤毛，以扩大表面积及推送分泌物和异物的排出。上皮细胞的侧面有紧密连接、中间连接、桥粒和缝隙连接使细胞彼此连接紧密或细胞间互相交换信息等功能。上皮的基底面有基膜，借此与结缔组织相连，并有质膜内褶参与水和离子的快速运输。以上这些特殊结构并非仅上皮组织所有，肌组织、神经组织等也可见到。

上皮细胞游离面的特殊结构 有以下几种：

(1)微绒毛：是上皮细胞游离面的细胞膜和细胞质共同形成细小指状突起，直径约0.1μm，在电镜下清楚可见。光镜下小肠单层柱状上皮的纹状缘和肾近端小管的刷状缘，均由排列整齐而密集的微绒毛组成。除上皮细胞外，尚有其他很多细胞表面均有数量不等、长短不一的微绒毛，如巨噬细胞、淋巴细胞等。微绒毛表面为细胞膜，内面为细胞质，内含许多纵行微丝。微丝上端附着于微绒毛尖端，下端插入细胞顶部的终末网，终末网在吸收功能旺盛的上皮细胞中明显，为微绒毛基部胞质中平行于游离面的微丝网，网的微丝附着在细胞侧面的中间连接。微绒毛中的微丝为肌动蛋白丝，终末网含肌球蛋白及肌动蛋白，微丝类似于骨骼肌肌丝滑动方式使微绒毛产生伸长或缩短活动，小肠柱状上皮的微绒毛较多，有2 000—3 000根，使细胞表面积扩大，有利于营养物质的吸收。微绒毛表面有较厚的细胞衣，对上皮细胞有一定的保护作用。细胞衣中因含寡糖类不同，构成细胞的特异标记，也是细胞识别表面抗原和激素受体的分子结构基础。

(2) 纤毛：细胞表面向管腔突起形成能收缩的丝状结构，它能按协调的节律摆动。纤毛外被细胞膜，内部有纵行微管和有关结构组成轴丝，纤毛分尖部、杆部与根部三部分。杆部横切面的中央部分有一对中心微管，它们之间有架桥相连，外被密度较低物质包裹，称中央鞘，周围环绕9对双联微管。每组双联微管由A管与B管组成，它们的接触面上有部分管壁相融合。A管向相邻B管伸出两条臂，分别称内臂和外臂。主要成分为动力蛋白构成。此内外臂与相邻的B管起作用，双联微管伸向中央鞘的突起称辐条，其末端膨大称辐条头。在双联微管之间有连接蛋白形成管间联结丝，有高度韧性，把9组双联微管紧紧地扎住。纤毛根部的周围微管有3条，形成三联微管，在纤毛顶部每组微管均合并成一条单微管，在纤毛尖部各微管则互相融合。纤毛运动的机制相当复杂，现已被公认是相邻周围微管间相互滑动引起双联微管间滑动学说。双联微管上的动力蛋白具有ATP酶活性，但平时ATP酶的活性很低，当它与相邻双联微管中B管上微管蛋白接触时，能活化ATP酶，使ATP水解供能，此时动力蛋白的内、外臂可以弯曲，引起微管间滑动。如呼吸道纤毛上皮细胞的纤毛双联微管缺少动力蛋白，纤毛无法摆动，不能清除尘埃，易患呼吸道疾患。

上皮细胞侧面的特殊结构 相邻细胞接触区域特殊分化形成的细胞连接，呈点状、斑状或带状，由相邻的细胞膜和膜旁细胞质特化而成，其作用是增加细胞间的机械联系，维持组织结构的完整性，并能相互交换营养和信息，协调细胞间的功能活动。细胞连接结构很小，只能在电镜下观察到。细胞连接除上皮组织外，也见于肌细胞、骨细胞等。细胞连接的方式有4种：紧密连接、中间连接、桥粒与缝隙连接。

(1) 紧密连接：存在于腔道单层柱状上皮和单层立方上皮顶端，相邻细胞膜的外叶互相融合，此处细胞间隙消失，融合区相互吻合成复杂网格，切面上为多个对合点，网格线是相邻细胞膜上嵌合蛋白或脂质共同构成的索状结构。紧密连接有封闭细胞间隙的屏障作用，防止细胞外大分子物质经细胞间隙进入组织内，又能防止细胞内物质扩散，维持组织间隙与管腔之间的渗透梯度，保持内环境的相对稳定。

(2) 中间连接：位于紧密连接的下方，呈长短不一带状围绕上皮细胞顶部，相邻细胞粘在一起，细胞间有宽约15—20nm的细胞间隙，中有丝状物质连接两侧胞膜。胞膜内侧面附有薄层致密物质和细丝组成的终末

网。微绒毛的微丝伸入终末网内。中间连接有细胞间粘着作用，保持细胞形状和传递细胞内收缩力作用，协调细胞间活动。

（3）桥粒：相邻细胞间钮扣样连接点，直径约0.5μm。细胞膜间有25nm宽的间隙，内充满丝状物，中央有一致密中线，胞膜内面各有一个高电子密度的圆板状结构，称胞质板。胞质中有大量张力丝附着附着板，并又折返伸展到细胞内部胞质中，尚有更细的细丝穿过附着板至细胞间隙，将两个细胞的附着板直接连接起来，形成整个上皮细胞层的纤维网格，把相邻的细胞连接更为牢固，使作用于细胞的力量分散到整个上皮细胞及其下方的组织中去，防止细胞过度变形或损伤。

（4）缝隙连接：为一种广泛存在于细胞间的连接形式。连接细胞为盘状，细胞间隙很窄，仅2—3nm，相邻两个细胞膜中有许多配布较规律的柱状颗粒，每个颗粒直径约6—8nm，由六个亚单位并合组成，中央有约2nm直径的小管，相邻两个细胞膜中颗粒彼此相接，其中小管的管腔也相通，成为细胞间直接通道。一些分子量低于1 500物质如维生素、氨基酸、糖、核苷酸、激素和离子可通过通道进行细胞间代谢协调，调节细胞生长和分化，以及电兴奋在细胞间的偶联。

小肠单层柱状上皮的连接较为典型，一般只要有两个或两个以上的连接在一起，称为连接复合体。

上皮细胞的基底面　（1）质膜内褶：上皮细胞基底面的细胞膜折向胞质形成长短不一的内褶，内褶与细胞基底面相垂直，它是扩大细胞基底表面积的方式。在这些内褶间有许多排列规则的线粒体。质膜内褶膜富含ATP酶，位于附近线粒体为此提供能量，参与离子和水分的迅速转运，属主动运输。

（2）基膜：位于上皮组织与结缔组织之间的膜称基膜。不同类型的上皮，厚薄不一，厚的在光镜下能见到。电镜下基膜由基板和网板组成，清晰可见。基板厚50—100nm，由直径3—4nm细丝交织成密网和无定形基质组成，由上皮细胞分泌而成。网板由纤细的网状纤维和基质组成，厚薄不定。网板的主要成分是低分子糖蛋白、高分子糖蛋白、层连蛋白、纤连蛋白和Ⅳ型胶原蛋白组成，由成纤维细胞产生。某些上皮的基膜只有基板而无网板，如肾小球基膜等。基膜是上皮与结缔组织间的界面结构，起支持、连接和固定作用，同时也是半透膜，具有选择性通透作用，通过基膜进行物质交换。分子量较小的辣根过氧化酶能通过基膜，分子量较大的蛋白质则不能通过。在肌肉或上皮受损后再生过程中，基膜起支持作用。基膜在病理情况下可发生增厚，此因糖蛋白沉积增多所致，可见于肾小球基膜增厚的多种疾病，如糖尿病、肾病等；也可发生断裂或破坏，如肿瘤突破基膜可发生肿瘤浸润、甚至转移。

腺上皮与腺　包括：

腺上皮　是指专门行使分泌功能的上皮，它由许多腺细胞组成。以腺细胞为主要成分组成的器官称为腺。腺细胞合成的分泌物常以小泡形式存在，此种小泡称为分泌颗粒。其分泌性质不同，主要有蛋白质、糖类及脂质等。腺细胞的形态结构，依其分泌物的不同与功能状态而异。腺细胞呈立方、柱状或锥体形，细胞器较丰富，其分布有一定规律，分泌蛋白质和糖蛋白的细胞，粗面内质网较发达；分泌脂类物质的细胞，滑面内质网较发达。腺分外分泌腺和内分泌腺。外分泌腺又称有管腺，由分泌部和导管组成。分泌部的细胞合成和释放分泌物，经导管排到器官腔内和身体表面，参与保护上皮和消化食物等功能（见“外分泌腺”条）。外分泌腺有单独存在的，也有附属于某些器官内的腺，还有分散在某些器官粘膜上皮中的杯状细胞。内分泌腺没有导管，腺细胞合成的分泌物称激素，经血液和淋巴输送，对人体的生理功能起调节作用（见“内分泌腺”条）。内分泌腺有些是独立的器官，如甲状腺、垂体与肾上腺等，有些是位于其他器官内的细胞如睾丸的间质细胞，卵巢的黄体细胞，也有分散在消化管、呼吸道、泌尿生殖道粘膜内的内分泌细胞，称为弥散的内分泌系统。近年来发现除腺细胞外，尚有一些非腺细胞也有分泌功能，如心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、某些神经细胞及血细胞等，均能合成和分泌许多十分重要的活性物质，因此现代的分泌概念有相当大的扩展。

外分泌腺　按组成外分泌腺的细胞数量将外分泌腺分成单细胞腺和多细胞腺。单细胞腺如杯状细胞、胃粘膜的上皮细胞等。但人体中大多数为多细胞腺，由分泌部和导管两部分组成。分泌部由一层腺细胞组成，它的形状呈管状、泡状或管泡状，中央有细腔。泡状或管泡状的分泌部又称腺泡（acinus）。按分泌物的性质分粘液腺、浆液腺和混合腺。但这种分类标准只适用于一部分腺。按腺细胞释放分泌物的方式分如下几种，全浆分泌即腺细胞中充满分泌颗粒；细胞死亡、解体，连同分泌物一起排出如皮脂腺、睑板腺；顶浆分泌即腺细胞顶部的分泌颗粒逐渐向表面凸起成泡状，部分表面胞膜、分泌颗粒及胞质与细胞脱离，细胞质丢失极少，如乳腺、大汗腺等；局浆分泌即细胞分泌颗粒移到细胞顶端部分与游离面的胞膜融合，形成开口释放分泌物，这种分泌方式称出胞，或分泌物直接透过顶部细胞膜而排出，如唾液腺和胰腺等。腺细胞间有细胞间分泌小管，为相邻细胞相接处凹陷，也有腺细胞游离面胞膜内陷形成细胞内分泌小管，两者均可扩大腺细胞释放分泌物的表面积。腺细胞与基膜之间有肌上皮细胞，它有长的分支突起包围腺泡，胞质内有肌动蛋白丝。肌上皮细胞的肌动蛋白丝收缩促使分泌物排出。

导管由单层或复层上皮组成与分泌部直接通连。导管主要排出分泌物，但有些腺的导管还能吸收水和电解质。外分泌腺可按几个标准分类，按组成腺细胞的数量分单细胞腺和多细胞腺；按细胞释放分泌物的方式，分全浆分泌、顶浆分泌和局浆分泌；按分泌物的性质，分浆液腺、粘液腺和混合腺（这种分类标准只适用于一部分腺）；按导管是否分支分单腺和复腺；按分泌部的形状分管状腺、泡状腺和管泡状腺。后两种分类标准在分类时常结合使用。

上皮组织的再生与化生 正常情况下，上皮组织细胞不断地衰老、死亡和脱落，由新生细胞不断补充称为生理性再生。如皮肤的表皮和胃、肠道的上皮经常脱落不断更新。上皮细胞死亡脱落后，由上皮内幼稚细胞增殖补充，各种上皮的更新时间长短不一，由数日至数十日不等，常受季节、温度、营养、内分泌等因素所影响。在病理状态下，上皮组织受损后能再生，由损伤边缘附近细胞向伤面移动覆盖创面，再经过细胞分裂分化，恢复成原有的上皮形态。腺上皮细胞的再生能力一般较被覆上皮为弱，再生情况因腺体的种类和损伤的程度而不同。但肝脏的再生能力很强，特别在大鼠肝脏，大部分切除（70%）后，120h 后肝脏体积与重量可恢复到原来水平，但人肝细胞分裂增殖能力较差，速度也较慢。

化生是指已分化的某种上皮在某些病理因素下，转变成另一种类型的上皮。常见的如慢性气管炎患者，其气管或支气管的假复层纤毛柱状上皮转化成复层扁平上皮，上皮失去纤毛，防御功能减弱，易于感染。子宫脱垂的子宫颈或脱肛后直肠单层柱状上皮，由于外界刺激因素等影响，均可化生为复层扁平上皮。组织的化生一般是可逆的，在病变恢复过程中，化生组织又可转变为正常状态。

结缔组织

结缔组织（connective tissue）由大量细胞间质和散在于其中的细胞组成。细胞间质包括基质和纤维。基质为均质状、无定形的胶体物质。在不同类型的结缔组织中，基质的理化性质不同，其化学成分主要是蛋白聚糖。纤维呈细丝状，有三种类型：胶原纤维、弹性纤维和网状纤维。结缔组织的细胞种类较多，功能各异，分散而无极性，数量和分布常因功能状态而变动。细胞大致可分为两类：一类是经常存在的定居的细胞，如成纤维细胞、巨噬细胞、肥大细胞、浆细胞、脂肪细胞、未分化的间充质细胞等；另一类为非恒定存在的游走细胞，如血液来源的嗜酸粒细胞、淋巴细胞等，当发生炎症反应时，这些白细胞大量从血管进入周围结缔组织，待炎症消退后，又趋于消失。

结缔组织的类型甚多，一般所称的结缔组织是指固有结缔组织而言，广义的概念还包括液体状态的血液和较坚固的软骨和骨。固有结缔组织分为纤维结缔组织和特殊性质的结缔组织，前者又按纤维排列疏松和致密而区分为疏松结缔组织和致密结缔组织，致密结缔组织再分为规则和不规则致密结缔组织。特殊性质的结缔组织指粘液性结缔组织、网状组织、脂肪组织等。

结缔组织均起源于胚胎早期的间充质。胚胎间充质由间充质细胞和基质构成。间充质细胞呈星形、多突起，相邻细胞的突起间相互连接成网，胞核大，核仁明显。间充质细胞分化很低，可分裂分化为各种结缔组织细胞。

疏松结缔组织 疏松结缔组织（loose connective tissue）又称蜂窝组织，其特点是：基质较多，纤维较少。纤维以胶原纤维和弹性纤维为主，排列稀疏，方向不规则，互相交织成网。细胞类型多样，含游走细胞较多，血管及神经丰富。疏松结缔组织分布极广，不仅分布于器官之间、组织之间，甚至存在于细胞与细胞之间，具有连接、填充、支持、传送营养物质和代谢产物以及防御等功能。

细胞成分 （1）成纤维细胞（fibroblast）：是结缔组织最常见的细胞，在切片中多呈梭形或多角形，胞体较大，有一个较大的扁卵圆形核，核内染色质颗粒细小而稀疏，有 1—2 个明显的核仁，胞质较多，呈弱嗜碱性。电镜下，成纤维细胞的胞质内富含粗面内质网和核糖体，高尔基复合体发达。这些结构表明，成纤维细胞合成蛋白质的功能旺盛。电镜观察和免疫荧光术证明，成纤维细胞胞质内还含有一些微丝、微管和中间丝。成纤维细胞能生成胶原纤维、弹性纤维、网状纤维及基质的糖胺聚糖和糖蛋白成分。

当机体受到损伤时，成纤维细胞数目增多，胞质变得更丰富，嗜碱性增强，各种细胞器也更发达，能活跃地合成、分泌、形成细胞间质，与新生的毛细血管共同构成肉芽组织，填充和修复伤口。成纤维细胞这种活跃化反应主要是由于受到创伤后巨噬细胞分泌的白细胞介素Ⅰ和血小板释放的生长因子等刺激而引起的。当成纤维细胞功能呈静止状态时，细胞体积变小，多呈梭形或扁平星形，核也变小，胞质少，常呈嗜酸性，此时称为纤维细胞（fibrocyte）。纤维细胞可转化为功能活跃的状态，又能积极合成和分泌蛋白质，形成纤维和基质。

（2）巨噬细胞（macrophage）：是机体内吞噬作用最强的细胞，来源于血液的单核细胞，属于单核吞噬细胞系统。疏松结缔组织中的巨噬细胞数量较多，称为组织细胞。其形态多样，随功能状态不同而变化，一般为星形或梭形，有突起，胞核较小，着色较深，胞质丰富，嗜酸性。电镜下，巨噬细胞表面常有很多皱襞和不规则的微绒毛，细胞膜外表面有一层较厚的细胞衣，胞核

常有凹陷，胞质内含大量初级溶酶体、次级溶酶体、吞噬小泡和吞噬体，还有较发达的高尔基复合体、少量粗面内质网等，胞质内也有微丝、微管和中间丝。当受到炎症或异物刺激时，巨噬细胞体积增大，胞体变圆，运动能力增强。巨噬细胞的多种功能可归纳为以下几点：①吞噬作用：包括非特异性吞噬和免疫吞噬功能。非特异性吞噬功能无血清因子（如抗体和补体等）参加，如对碳粒、墨汁、工业粉尘或衰老红细胞等的吞噬。免疫吞噬功能也称特异性吞噬功能，由于巨噬细胞表面有多种受体（如抗体 Fc 段受体、C3 补体受体等），当某些抗原性物质如病原菌、病毒、异体细胞等侵入机体时，先由血清里的识别因子包裹，形成抗原抗体复合物或补体抗原抗体复合物，这些复合物为巨噬细胞识别和附着，继而启动其摄入和消化降解这些复合物的功能活动。巨噬细胞的吞噬过程如下：在受到趋化因子（如淋巴因子、胶原降解的片断等）的引诱、刺激后，巨噬细胞向趋化因子所在处定向移动，当接触到异物颗粒时，巨噬细胞即伸出伪足，将其粘附、包围，形成一个由细胞膜包裹的异物颗粒小体，即吞噬小体或吞饮泡。后者脱离细胞膜，向胞质内移动，逐渐与溶酶体靠拢、合并，形成次级溶酶体。被吞噬的异物颗粒在其中被水解酶等消化、分解，残余的物质构成残余体，被排出细胞外或积存在细胞内。当遇到较大的或较难消化的异物时，多个巨噬细胞能融合成一个多核的大细胞，将异物包围，称异物巨细胞或多核巨细胞，有的异物巨细胞的核可多达 100 个以上。②分泌功能：巨噬细胞能产生和分泌多种生物活性物质，主要有以下几类：1）酶类：包括酸性水解酶、溶菌酶、中性蛋白酶、精氨酸酶等。2）花生四烯酸的衍生物和其他脂质介质，如前列腺素（PGE_2 等）、白三烯 - C、血小板活化因子。3）调节细胞活动和增殖的物质，如干扰素（IFN - γ）、白介素（IL - 1 等）、粒系巨噬系集落刺激因子（GM - CSF）、红细胞生成素、成纤维细胞生长因子、内皮细胞生长因子、肿瘤坏死因子（TNF）、血管生成因子等。4）其他分泌物，如补体系统 C1、C2、C3、C4、C5 因子 B、因子 D 等，氧化代谢的产物 H_2O_2、O_2^-、OH·、单线态氧等强氧化剂，凝血因子 V、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等。上述分泌物是在不同因素的调节下并随巨噬细胞的发育阶段和所在环境的不同而有选择地合成和释放的，这些物质对于巨噬细胞参与各种炎症和免疫应答、组织改建和创伤修复、杀菌和杀肿瘤细胞、调节代谢和生长诸方面的活动有重要作用。③参与免疫应答：巨噬细胞主要从以下方面参与免疫应答：一是捕捉、加工、处理抗原，增强其抗原性，将抗原信息传递给淋巴细胞，诱导免疫反应。在抗原传递过程中，受到 MHC - Ⅱ类抗原的制约，就是说，抗原提呈细胞与淋巴细胞都要有相同的主要组织相容复合物 MHC - Ⅱ类抗原（小鼠为 Ia 抗原，人类为 HLA - DR 抗原）或相同的基因型（小鼠为 *H* - 2，人类为 *HLA* - DR），才能进行抗原的传递。其次，巨噬细胞又是免疫应答中的效应细胞，在巨噬细胞活化因子等淋巴因子诱导下，巨噬细胞聚集到免疫应答部位，在抗原刺激下，进一步分化、成熟为活化巨噬细胞。活化巨噬细胞体积增大，溶酶体大量增多，吞噬作用大大增强。这种活化没有特异性，如受卡介苗（BCG）诱导的活化巨噬细胞也能杀伤其他细菌和肿瘤细胞。此外，巨噬细胞又能调节免疫应答。活化巨噬细胞能分泌多种活性物质，如 IL - 1、IFN - γ 等，增强淋巴细胞的免疫活性，强化免疫应答，但当免疫应答达到一定阶段时，超活化的巨噬细胞又可分泌一些免疫抑制因子，如前列腺素等抑制活化的巨噬细胞。巨噬细胞是机体肿瘤免疫监护效应的重要细胞成分，它们可直接接触肿瘤细胞，将溶酶体内容物输入靶细胞内，起溶解细胞的作用；活化巨噬细胞还可通过释放肿瘤坏死因子、溶细胞蛋白酶等对肿瘤细胞有杀伤或抑制生长的作用。活化巨噬细胞还可通过抗体对肿瘤细胞发挥抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）杀伤肿瘤细胞。

（3）浆细胞（plasma cell）：能合成和分泌免疫球蛋白，参与体液免疫，是免疫系统的主要细胞之一。浆细胞在一般疏松结缔组织内很少见到，但在病原菌或异性蛋白质易于侵入的部位，如消化道和呼吸道管壁固有层结缔组织内和体内各处的淋巴组织内分布较多，在慢性炎症和慢性肉芽肿病灶内，浆细胞数量明显增多。浆细胞多为卵圆形或圆形，光镜下，核圆形，常偏居细胞一侧，粗大的染色质块沿核膜内面辐射状排列，呈车轮状，胞质丰富，呈嗜碱性，核旁有一染色较浅的区域。电镜下，胞质内充满粗面内质网和大量核蛋白体，粗面内质网多呈扁囊状，密集平行排列，光镜下的核旁浅染区存在发达的高尔基复合体和中心体。这些结构清楚表明，浆细胞是一种典型的能活跃地合成分泌蛋白质的细胞，通常一个浆细胞只能合成具有一种类型的轻链或重链的抗体。浆细胞由 B 淋巴细胞转化而成，结缔组织的 B 淋巴细胞在抗原反覆刺激下，发生母细胞化，从而增殖、分化，转变为浆细胞。成熟的浆细胞是终末细胞，寿命只有数日或数周。

（4）肥大细胞（mast cell）：也是疏松结缔组织中较常见的细胞类型，往往成群沿小血管和小淋巴管分布，数量、大小和结构随动物种属和器官不同而不同，在某些速发型过敏反应损害及慢性炎症时增多。

肥大细胞呈圆形或椭圆形，细胞核较小，圆形，常位于细胞中央，胞质内充满粗大的嗜碱性颗粒，颗粒易溶于水，在用碱性染料甲苯胺蓝染色中呈紫红色，这种异染性的出现可能与颗粒内所含带硫酸基的糖胺多糖有关。电镜下，颗粒有单位膜包被，内含细小微粒，呈指纹状或板层状分布。肥大细胞颗粒内含有肝素、组胺、白三烯和嗜酸粒细胞趋化因子等，这些物质都有一定生物活性：肝素有抗凝血和使血液乳糜粒消散的作

用;组胺和白三烯能使毛细血管和微静脉扩张,增大内皮细胞间缝隙,使血管通透性增加,导致血浆蛋白质和液体漏出,造成局部水肿;组胺和白三烯还能使细支气管平滑肌收缩甚至痉挛;嗜酸性粒细胞趋化因子在过敏反应时,随组胺一起释放,能诱导嗜酸粒细胞聚积到过敏反应的部位。

肥大细胞在受到某些抗原和药物刺激或活化时,可释放颗粒及所含生物活性物质,此过程称为脱颗粒。释放出来的物质导致机体发生速发型变态反应(如支气管哮喘、荨麻疹、青霉素过敏反应等)。肥大细胞脱颗粒的机制和过程如下:机体受过敏原(如花粉、异物蛋白等)刺激后,浆细胞产生大量 IgE 抗体,可与肥大细胞膜表面的 IgE 受体结合,当该过敏原再次侵入机体并与肥大细胞上的 IgE 结合时,便会激活肥大细胞,导致肥大细胞膜组分发生构象变化,增加对 Ca^{2+} 通透性,Ca^{2+} 进入细胞内,启动肥大细胞内微丝收缩,诱发肥大细胞脱颗粒,从而导致机体的过敏反应。

实验证明,肥大细胞释放的组胺能刺激成纤维细胞增殖,促进纤维增生。肥大细胞与肿瘤和慢性炎症的血管生成也有关系。肥大细胞的分泌可能也受神经的调节。正常情况下,肥大细胞的更新率很低,它可能起源于骨髓干细胞。

(5)脂肪细胞(fat cell):是贮存脂肪的结缔组织细胞,多沿血管分布,单个或成群存在。脂肪细胞体积大,直径可达 100μm 以上,胞质内有一个很大的脂肪滴,占据了细胞的大部分体积,将其余胞质挤到细胞周缘,细胞核被挤压成扁长圆形,位于细胞一侧,核周围胞质略丰富,有线粒体、高尔基体、少量内质网和核糖体。胞质中的中性脂滴在常规染色时,能被脂溶剂溶解,使细胞像一个大空泡,用苏丹黑或锇酸染色时,呈现黑色,用苏丹Ⅲ染色,可显鲜红色。脂肪细胞有合成和贮存脂滴和参与脂质代谢的功能。

细胞间质　(1)胶原纤维(collagenous fiber):胶原纤维是结缔组织中的主要纤维成分,它韧性大、抗拉性强,但弹性较差。胶原纤维在组织中或沿着不同方向作波浪形行走,并分支交织成网,或成束成层平行排列。新鲜时呈白色,H-E 染色中显浅红色,纤维粗细不等,直径在 1—10μm 之间。电镜下,胶原纤维由多条具有 64nm 周期横纹的粗约 0.1—0.5μm 的胶原原纤维组成。构成胶原纤维的胶原分子为一种由三股多肽链作螺旋形缠绕而成的长分子,粗约 1.5nm,长约 300nm,分子量为 300 000,平行的相邻分子间纵向错开 1/4 分子长度(约 70nm),同一直线上首尾相随的两胶原分子之间又保持约 43.8nm 的距离,因此导致平行的胶原分子间出现首尾重叠约 26.2nm 的段落,这就是胶原原纤维上具有周期性横纹的成因。

胶原生物合成过程如下:首先在细胞内粗面内质网的多聚核糖体上合成前 α-链,进入粗面内质网囊腔内进行羟化反应及糖化反应,然后由三股 α-链作螺旋缠绕结合成前胶原蛋白分子,被排出细胞外,进入细胞间隙,经内切酶切去两端前肽部分,最终成为胶原分子,并按错开 1/4 分子长度的位置关系,聚合成胶原原纤维,进而组成更高一级的纤维结构。除成纤维细胞外,其他来源于间充质的细胞如成骨细胞、软骨细胞、平滑肌细胞等均能产生胶原蛋白。胶原生物合成及降解的每一步骤都能引起胶原的病理性改变。

(2)弹性纤维(elastic fiber):弹性纤维肉眼观呈黄色,故又称黄纤维,在 H-E 染色中呈浅红色,难以与胶原纤维相区分。用特殊方法,可选择性地为醛品红、地衣红等多种染色剂着色。在疏松结缔组织铺片中,可见弹性纤维较细,直径约 0.2—1.0μm,表面光滑,笔直走行,分支交错,断端常像发梢般卷曲。分布在弹性韧带处的弹性纤维较粗,直径可达 4—15μm。弹性纤维由均质状弹性蛋白和微原纤维构成。电镜下可见弹性蛋白组成核心主体部分,其表面被覆一层微纤维,呈短丛毛状。弹性纤维韧性较小,富于弹性,可被牵拉到原有长度的 150%,除去外力后,仍能恢复原状。弹性纤维的抗酸抗碱性能较胶原纤维大得多,对胰蛋白酶和胃蛋白酶等蛋白分解酶的抵抗力也较强,但易为弹性蛋白酶所消化。在疏松结缔组织中,弹性纤维和胶原纤维互相交织成网,使组织既有韧性,又有弹性,并使其相近的组织和器官的形态位置既相对固定,又有一定的可变性。在弹性结缔组织中,弹性纤维或排列成束,或编织成网,以适应各器官、组织的活动功能。

(3)网状纤维(reticular fiber):网状纤维与胶原纤维相比较,直径较细,纤维分支并交织成网,H-E 染色不能显示,PAS 反应阳性,能被镀银法染成黑色,故又称嗜银纤维(argyrophil fiber)。免疫组织化学方法证实,网状纤维由Ⅲ型胶原蛋白构成,所以,网状纤维也具有胶原纤维所独具的超微结构特征即在电镜下也具有 64nm 周期性横纹。网状纤维的嗜银性及 PAS 阳性归因于被覆于其上的蛋白多糖和酸性糖蛋白。网状纤维主要分布于网状组织、脂肪组织、纤维结缔组织及基膜网板等处。在造血器官和内分泌腺内,也有丰富的网状纤维,构成这些器官的支架。

(4)基质(ground substance):见“细胞外基质”条。

致密结缔组织(dense connective tissue)　其主要特征是:纤维成分特别丰富且排列紧密,故有较强的支持连接作用。根据纤维的性质和排列方式不同,大致可分三种类型。

规则的致密结缔组织　如肌腱和腱膜等。它们的细胞间质主要成自致密而平行排列的粗大的胶原纤维束,纤维之间借少量无定形基质相联接,其细胞主要为改变了形态的成纤维细胞,称腱细胞。腱细胞顺纤维的长轴成行排列,核长椭圆形,着色深,细胞质伸出几个薄翼状突起围绕纤维束。

不规则致密结缔组织 如真皮、眼球巩膜等。它们也是以胶原纤维为主，粗大的胶原纤维互相交织成致密的板层结构，纤维走向与各器官的机械负荷相适应，纤维之间仅有少量基质和成纤维细胞。

弹性结缔组织 主要以弹性纤维为主，粗大的弹性纤维或平行排列成束，如项韧带等，以适应脊柱运动，或编织成网膜状，如弹性动脉中膜，以缓冲血流压力。

脂肪组织 脂肪组织(adipose tissue)是含有大量脂肪细胞的结缔组织。聚集成团的脂肪细胞被少量疏松结缔组织分隔成小叶，疏松结缔组织中含血管、神经及少量其他细胞成分。当许多脂肪细胞内的脂肪被分解消耗后，脂肪组织转变为疏松结缔组织。脂肪组织允填了皮下和器官、组织之间，有巨大的蓄能、供能作用。人体脂肪组织分布虽广泛，但有区域性。按照脂肪组织的颜色、血管神经分布及脂肪细胞结构不同可分为两型：

黄(白)色脂肪组织(yellow or white adipose tissue) 体内绝大部分脂肪组织属此类。脂肪细胞的特点是胞质内含有一大滴脂肪，又称单泡脂肪细胞，胞质的其他成分被挤压成一狭窄环层，脂滴的化学成分中，90%—98%为甘油三酯。脂肪细胞通过吞饮吸收毛细血管释出的脂肪酸，后者与甘油在线粒体和内质网酯化成甘油三酯，聚集成许多小滴，然后并入中心脂滴。中心脂滴是脂质的贮存池，在饥饿、交感神经兴奋等情况下，脂肪细胞内的酯酶活化，进而催化脂解作用。即使在营养充足时，脂肪细胞内的脂肪也不断进行代谢更新。黄色脂肪组织主要分布在皮下组织、网膜和黄骨髓等处，约占成人体重10%，具有产能、保温、缓冲、润滑、支持和保护等功能。

棕色脂肪组织(brown adipose tissue) 棕色脂肪组织之所以呈棕色，与细胞间血管丰富、细胞内线粒体含量多等因素有关。主要特点是脂肪细胞内散在分布许多脂肪滴，故又称多泡脂肪细胞。细胞为多边形，直径可达60μm，核位于中央，胞质内的脂滴大小不等，线粒体大而密集，嵴长而宽，常见脂滴与线粒体紧密相贴。成人的棕色脂肪很少，新生儿和冬眠动物较多。由于线粒体内细胞色素氧化酶浓度高，氧化能力强，而且氧化和磷酸化不能偶联，产生的能量主要以热散发，故棕色脂肪能产生大量热量。

网状组织 网状组织(reticular tissue)由网状细胞、网状纤维和基质构成。网状细胞为星状多突起细胞，胞核大，圆形或椭圆形，染色质细而疏，着色较浅，通常可见1—2个核仁，胞质较丰富，有发达的粗面内质网，相邻细胞以突起相互连接并贴附着网状纤维。网状纤维纤细，分支互相交织，形成立体网架，网孔中往往有巨噬细胞和淋巴细胞等。网状纤维和网状细胞交错组成的纤维支架是造血器官和淋巴器官的基本骨架，它构成了造血细胞和淋巴细胞生存、发育和分化的微环境，也组成了淋巴过滤的通道。除此以外，网状组织还参与一些器官的粘膜组成。

肌组织

肌组织(muscle tissue)是由有收缩能力的肌细胞构成。肌细胞呈细长纤维状，故又称肌纤维。肌纤维的细胞膜称为肌膜，胞质称为肌浆，滑面内质网称为肌浆网。肌浆内有许多与细胞长轴平行的肌原纤维，电镜下由许多粗、细肌丝交叉排列组成。粗肌丝的肌球蛋白，细肌丝的肌动蛋白、原肌球蛋白、肌原蛋白参与收缩运动，是肌细胞收缩的物质基础。肌浆中还含有线粒体、高尔基体、糖原和脂滴等成分。

肌组织可分为三类：骨骼肌、心肌和平滑肌。

骨骼肌 构成全身肌肉，由细长的圆柱形多核细胞构成，显微镜下可见明暗相间的横纹，属横纹肌。骨骼肌受躯体神经纤维支配，收缩迅速有力，并受意识控制，属随意肌。心肌分布于心脏，由分支的短柱状细胞构成，在相互的连接区域形成心脏特有的闰盘，也属横纹肌。心肌收缩有力并具节律性，但不受意识支配，属不随意肌。平滑肌主要分布于内脏器官和血管壁等，由长梭形的无横纹肌细胞组成，收缩缓慢，受自主神经节后纤维支配，属不随意肌。各类肌组织的肌纤维周围有少量结缔组织和丰富的血管及神经。

骨骼肌(skeletal muscle)大多附着于骨骼，但也有不附着在骨骼上，如表情肌、食管横纹肌等。骨骼肌细胞呈圆柱状，其长短粗细不一，长的可超过10cm，短的仅数毫米，平均直径10—100μm。一条骨骼肌细胞具有多个甚至几百个卵圆形细胞核，分布于细胞周边近肌膜处。肌细胞内有大量与细胞长轴平行的肌原纤维并呈明暗相间的横纹，肌原纤维之间有肌浆网、线粒体、糖原及脂滴等。

肌原纤维(myofibril) 与肌细胞收缩功能有关，其直径约1—2μm，长轴与肌细胞一致。每条肌原纤维有许多明暗带相间的横纹，暗带长约1.5μm，明带长约0.8μm。在偏振光显微镜下，暗带呈双折光(各向异性，anisotropic)，故称A带；明带呈单折光(各向同性，isotropic)，故称I带。在暗带中部有一较小而稍明亮的H带，H带中央可见一条深色的中线，称M线。明带中间有一着色较深的细线，称为Z线。位于相邻两Z线之间的这段肌原纤维称肌节。肌节是肌原纤维的结构与功能单位，肌静止时，一个肌节长约2.1—2.5μm。每条肌原纤维由1000—2000条平行排列的粗、细两种肌丝构成。粗肌丝直径约10nm，长约1.5μm，位于A带。细肌丝直径约5nm，长约1nm，一端固定于Z线，另一端游离插入粗肌丝之间止于H带外侧，每条粗肌丝周围有6条细肌丝。肌原纤维有粗肌丝的部分显得深

暗成为暗带，只有细肌丝的部分显得明亮成为明带。暗带中央只有粗肌丝而没有细肌丝的部分略显明亮为H带，H带中央的中膜（M线）有固定粗肌丝的作用。粗肌丝由250—360个肌球蛋白分子构成。每个肌球蛋白分子如豆芽状，有一个杆和两个头，分子量约480 000。它由两条各为2×10^5的重链和2—4条各为$(16—29)\times10^3$的轻链组成。两条重链的大部分呈α螺旋相互螺旋状缠绕成肌球蛋白分子杆，剩余部分彼此分开，各自与1—2条轻链共同构成肌球蛋白的一个头。一条粗肌丝中所有肌球蛋白分子的头都朝向粗肌丝的两端并暴露于表面称为横桥。粗肌丝中段没有肌球蛋白分子头，故表面光滑。肌球蛋白分子头具ATP酶活性及与肌动蛋白结合能力。当它与肌动蛋白接触时，激活ATP酶并分解ATP，释放能量引起收缩。细肌丝由肌动蛋白、原肌球蛋白和肌原蛋白构成。肌动蛋白是由许多球状的肌动蛋白单体按同一极性方向呈串珠状连接而成的长约1μm的纤维状肌动蛋白链。每个单体分子量约(42 000—48 000，均有一个位点供肌球蛋白结合。每条细肌丝由两条纤维状肌动蛋白链互相螺旋缠绕而成。原肌球蛋白分子是细长的丝状蛋白质，分子量68 000，由α与β两条多肽链相互缠绕而成，其长度相当于7个肌动蛋白单体，肌静止时位于肌动蛋白形成的双螺旋沟内，覆盖于肌动蛋白上与肌球蛋白结合位点上。肌原蛋白是由肌原蛋白T(TnT)、肌原蛋白I(TnI)和肌钙蛋白C(TnC)三个结构不同的蛋白质亚单位构成的复合体。TnT是和原肌球蛋白相结合的肌原蛋白亚单位，TnC是结合Ca^{2+}的亚单位，TnI是抑制肌动蛋白和肌球蛋白相互作用的亚单位。每个原肌球蛋白分子上有一组肌原蛋白复合体。

横小管　肌膜向内凹入细胞形成横小管，并相互连接呈环状围绕在每条肌原纤维周围。人与哺乳动物的横小管位于每个明暗带交界的平面上，两栖类位于Z线水平。横小管的直径为20—40μm、开口于肌细胞表面，细胞外液可经这些开口进入横小管内。由于横小管的广泛存在，使得肌细胞能将肌膜的兴奋迅速传到内部产生快速而一致的收缩。

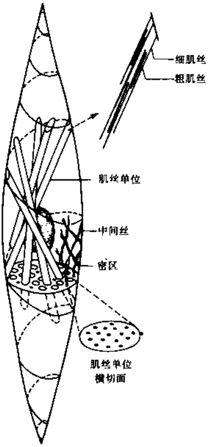
肌浆网　肌浆网是两条相邻横小管之间走行于肌原纤维表面并相互连接呈封闭的、网状的滑面内质网。肌浆网在靠近横小管处膨大成为与横小管平行而较粗的管道称终池。横小管与其相邻的两个终池紧密贴近共同构成三联体，但横小管与终池并不相通。在哺乳类动物，因三联体位于明暗带交界处，故每个肌节有两套三联体。而鱼类、两栖类动物因三联体位于Z线水平，故每个肌节仅一套三联体。肌浆网的单位膜上镶嵌的蛋白质中70%—80%是钙泵蛋白，故有调节肌浆中Ca^{2+}浓度的作用。此外，肌浆网膜上还有与Ca^{2+}转运和贮存有关的收钙素。

平滑肌　存在于消化、呼吸、泌尿、生殖等管道及血管壁。此外，皮肤的立毛肌、眼球睫状肌和瞳孔括约肌、开大肌亦属平滑肌。平滑肌受内脏神经支配，不受意识控制，属不随意肌。

平滑肌细胞　为梭形无横纹的细胞，肌细胞粗细长短不一，短的约20μm，长的可达500μm（妊娠子宫）。肌细胞中央有一椭圆形的核，内有1—2个核仁。电镜下，平滑肌细胞的胞浆内充满肌丝、中间丝和密体，构成收缩系统和细胞骨架。核两端的肌浆区细胞器较集中，含线粒体、少量粗面内质网、游离核糖体、高尔基复合体及糖原等。平滑肌细胞表面有许多小凹，沿细胞长轴排列成行，多数人认为它相当于横小管，但小凹很浅，不能将细胞膜的兴奋传到深部。肌浆网发育差且膜上钙泵含量很少，吸钙能力较弱，故平滑肌细胞收缩启动较慢而且收缩后不易舒张。在胞膜上和胞浆内有许多排列整齐的高电子密度的小体，胞膜上的称密斑，胞浆内的称密体。密斑是细肌丝的附着点，细胞两端的密斑也是细胞骨架丝的附着点。密体是细肌丝也是骨架丝的共同附着点。细肌丝沿细胞长轴纵向行走，从细胞两端插入密体，中间丝则呈襻状与密体的侧面相连。现认为密体相当于横纹肌的Z线。细肌丝一端与密斑相连，另一端插入密体并与细胞骨架系统相连。平滑肌细胞至今尚未证实有肌节结构，其粗肌丝直径8—16nm，呈圆柱形，表面有16行纵行排列的横桥。16行横桥可牵拉周围的16条细肌丝，收缩力可经密斑传到细胞表面及细胞外基质。细肌丝直径4—7nm，以粗肌丝为中心围绕其周围。粗、细肌丝比为1∶16。细肌丝由结构蛋白和调节蛋白构成。结构蛋白为α肌动蛋白，而当细胞处于生理性或病理性增殖时，则以β异构型肌动蛋白占主体。调节蛋白是原肌球蛋白、钙调蛋白和钙桥蛋白等，无肌原蛋白。钙调蛋白是由148个氨基酸残基组成的酸性球形蛋白，分子量166 800，有4个Ca^{2+}结合位点，功能与TnC相同。钙桥蛋白分子量为155 000，功能与TnI类似。当肌浆内Ca^{2+}浓度降低时，钙桥蛋白与肌动蛋白结合，遮盖肌动蛋白分子上与横桥结合位点。肌浆内Ca^{2+}浓度升高时，钙调蛋白与Ca^{2+}结合成Ca^{2+}－钙调蛋白。由于钙桥蛋白与Ca^{2+}－钙调蛋白的亲和性较高，故脱离肌动蛋白与Ca^{2+}－钙调蛋白结合，导致细肌丝上能与横桥相结合的部位暴露。在舒张的肌纤维内，粗肌丝与细肌丝大致顺细胞长轴平行排列，近细胞表面的细肌丝与密斑成锐角相交。在相差显微镜下可见活细胞的收缩是从两端开始，在0.75s内细胞末端变成螺旋状。随后螺旋变紧，细胞呈拔塞钻头状。这是由于收缩时肌丝的方向发生改变，从平行于细胞长轴转为螺旋状倾斜。当细胞收缩至最短时，肌丝与细胞长轴成25°或45°角。

中间丝　为细胞骨架的主要成分，其蛋白质亚单位在内脏平滑肌以结蛋白为主，血管平滑肌大多属波形蛋白或为波形蛋白与结蛋白共存。中间丝呈斜向的

十字交叉排列，交织成网，交叉处有密体。在细胞两端，中间丝与密斑相连。在伸展的平滑肌细胞，细胞骨架向细胞的轴心部位集中，收缩时则向细胞周边移动（见图）。



平滑肌纤维超微结构图解

血管平滑肌细胞增殖的调控　平滑肌细胞有收缩表型和合成表型两种。成年个体的平滑肌细胞为收缩表型，其肌动蛋白为α型。合成表型见于胚胎、新生儿及病理增殖期，细胞核大，核仁明显，游离核糖体较多而肌丝较少，肌动蛋白为β及γ异构型。内皮损伤是引起血管平滑肌细胞增殖的主要原因。当内皮再生并覆盖内膜时，平滑肌细胞停止增殖又转变为收缩表型。这是由于平滑肌细胞表面有肝素受体，内皮细胞产生的肝素经受体介导的内吞作用进入细胞，将细胞阻留在 G_1 晚期而保持其收缩表型，同时肝素也能抑制受生长因子刺激的平滑肌细胞的增殖。虽然体内的正常内皮对平滑肌增殖有抑制作用，但受损内皮及体外培养内皮则起促进作用。因为后者能产生血小板原生长因子（PDGF）和内皮原生长因子（EDGF），促进平滑肌细胞的分裂。对平滑肌细胞增殖有调控作用的因素还有细胞外基质及γ干扰素。平滑肌细胞表面有各种细胞外基质的受体，称为整合蛋白，经整合蛋白介导，细胞外基质可调节平滑肌细胞基因表达，使细胞保持收缩表型。内皮受损时免疫系统产生的干扰素亦有抑制平滑肌细胞增殖的作用。

平滑肌细胞膜受体与肌细胞的收缩　平滑肌细胞膜上有乙酰胆碱 M 受体、肾上腺素α及β受体和 ATP 受体。M 受体兴奋造成 Ca^{2+} 通透性增加，肌浆内 Ca^{2+} 浓度升高而平滑肌细胞收缩。β受体兴奋可激活腺苷酸环化酶，细胞内 cAMP 增高，肌浆网对 Ca^{2+} 吸取增加，肌浆内 Ca^{2+} 浓度降低而平滑肌细胞松弛。α受体兴奋则 cAMP 下降，细胞收缩。有些平滑肌细胞还有 ATP 受体，该受体激动可引起细胞松弛。

平滑肌的分类　平滑肌根据其兴奋传布的特征主要分为单单元平滑肌和多单元平滑肌两类。单单元平滑肌能在没有神经或激素的作用下产生自发性收缩，这是因为该类平滑肌中有部分细胞为起搏细胞，其兴奋经广泛存在的缝隙连接向周围细胞扩散，使许多平滑肌细胞随起搏细胞活动，形成一个功能单位。单单元平滑肌神经末梢少且末梢与肌细胞间距大，约 1 000—2 000nm，起调节作用而不启动细胞收缩。胃、肠、子宫及小血管主要属单单元平滑肌。多单元平滑肌没有或极少有自发性收缩，缝隙连接少而有丰富的神经支配。肌细胞与神经末梢间距小，仅 15—20nm，能产生非常精确的收缩。眼球虹膜肌、睫状肌、立毛肌及气管、输精管、大动脉的平滑肌等主要属多单元平滑肌。此外，这两类平滑肌之间尚有许多中间型。

肌组织的发生　除虹膜肌、汗腺及乳腺的肌上皮细胞来自外胚层，骨骼肌、心肌、平滑肌均来源于中胚层，但其起源位置各不相同。心肌分化最早，出现于第 4 周，来自原始心管的脏壁中胚层；平滑肌于第 6 周，来自原始消化管周围的脏壁中胚层；骨骼肌分化较迟，来自生肌节和间充质的中胚层，第 3 个月出现横纹。

骨骼肌的发生　由生肌节和各处的间充质细胞分化为成肌细胞，成肌细胞延长，聚集成平行的细胞束，然后相互融合成多核的肌细胞。胚胎第 7—9 周，多核的肌细胞变长形成原始的肌管，即中央有一排椭圆形的细胞核，周边仅一薄层胞浆。随后肌原纤维不断增多，核便被挤向细胞周边。与此同时，肌细胞的肌浆网和横小管系统也逐渐形成。

心肌的发生　心管周围的间充质形成成肌细胞，成肌细胞突起彼此连接，随着胞体逐渐增长增粗，突起缩短，相互粘附之处便形成闰盘。故心肌细胞不象骨骼肌那样由多个细胞融合而成，而是单个细胞分化与生长形成的。

平滑肌的发生　除少数平滑肌来自外胚层外，所有平滑肌均由间充质分化而来。最初是星形间充质细胞形成成肌细胞，成肌细胞内出现粗、细肌丝，细胞渐渐变成梭形，细胞核也变成杆状或椭圆形位于细胞中央，即形成了平滑肌细胞。

神经组织

神经系统是由脑、脊髓、脑神经、脊神经和脑、脊神经节、自主神经节以及神经丛组成。神经组织是构成神经系统的组织,是由神经细胞(神经元)和神经胶质细胞两种成分组成。

神经细胞 指能接受周围刺激、迅速发出神经冲动和作出适宜反应的一种细胞。神经细胞与神经细胞之间通过一种特殊的连接结构——突触传递和影响后一个神经元的活动。因此神经细胞是神经系统的基本结构和功能单位,神经胶质细胞是不能接受刺激和传导冲动细胞,它网络在神经细胞或毛细血管周围,对神经细胞起着支持、隔离、营养、保护和修复等功能。

神经细胞和神经胶质细胞都是有突起的细胞。神经细胞的突起有树突和轴突之分,一般来说,树突是接受刺激并将刺激传向胞体,轴突则是将胞体发出的神经冲动传向其终末,通过突触转递信息给第二个神经细胞。神经细胞的轴突只有一个,树突一到几个。轴突有长短之分,具有长轴突的神经细胞又可称为 Golgi Ⅰ型细胞,如大脑皮质的锥体神经元和脊髓前角的运动神经元,前者末梢可达脊髓,后者末梢可达肌肉或皮肤,通常作为传导道组成的重要部分,故又称投射神经元。短轴突的神经细胞称为 Golgi Ⅱ型细胞,其轴突只伸展于胞体所在的核团或邻近区域内,如小脑的篮细胞(basket cell)等,这种神经细胞多半是起联系作用或对传导通路中某些神经细胞的信息起局部调制作用,故又称为局部神经元,神经细胞的形态多种多样,一般根据其突起的大小和形状分为三大类:

(1) 多极神经细胞:具有一个轴突和多个树突,多位于中枢神经系统灰质内以及交感和副交感神经节中,运动神经细胞及联络神经细胞皆属之。

(2) 双极神经细胞:具有一个轴突以及由对侧发出之树突,故大多呈梭形,如第八对脑神经节中者即属之,多为感觉神经细胞。

(3) 假单极神经细胞:仅具一个轴突,无树突,此轴突旋即分成二支,一支为周围支,接受感觉神经冲动;另一支为中央支,为将冲动传入中枢者。过去把周围支比喻作树突,中央支比喻作轴突,因树突将冲动传向胞体再传入中央支之故,因而认为系双极而实为假单极,其实从形态学角度来看,两者皆为轴突之结构,而神经冲动之传向,实系由于突触处所导致,并非必定由树突传入胞体,再由轴突传入中枢。假单极神经细胞均为感觉神经细胞,均位于脑、脊神经节内。

神经细胞的胞体均位于脑和脊髓的灰质、脑干的神经核和神经节、神经丛中。神经细胞的突起在脑、脊髓与脑干中上下走行,彼此平行聚集成束组成各种神经传导束,如锥体束等,如穿出脑与脊髓或神经节则构成脑神经、脊神经或自主神经。位于胃肠道壁内之粘膜下及肌间神经丛,实为副交感神经系统之节后神经细胞,其末梢支配邻近之平滑肌。

神经胶质细胞 也具有突起,但无轴、树突之分,因此无传导刺激和冲动的能力,它们在神经系统内分布广泛,无论是脑与脊髓,或是周围的神经节、神经丛抑或神经内都有存在,它们对神经细胞的结构维持和功能活动方面起着极其重要的作用。神经胶质细胞的突起和神经细胞的树突、轴突一起共同形成的网状支架称为神经毡(neuropil)。电镜下可见此处有很多的突触结构,因此神经毡为神经元突起之间的广泛接触提供了相互沟通信息和调整功能活动的重要作用。

神经纤维和神经 包括:

神经纤维 是由神经元的长轴突外包神经胶质细胞所组成。包裹中枢神经纤维轴突的胶质细胞是少突胶质细胞,包围周围神经纤维轴突的是神经膜细胞(施万细胞)。根据包裹轴突的胶质细胞是否形成髓鞘(myelin sheath),可分有髓神经纤维和无髓神经纤维。神经纤维主要构成中枢神经系统的白质和周围神经系统的脑神经、脊神经和自主神经。

周围神经的有髓神经纤维在结构上分化程度最高。髓鞘分成许多节段,每一节髓鞘是由一个施万细胞(Schwann cell)的胞膜包卷轴突而形成的多层膜结构,电镜下呈明暗相间的同心状板层。髓鞘的化学成分主要是类脂和蛋白质,类脂含80%,其他为蛋白质,在常规标本上类脂被溶解,仅见呈网状的蛋白质。如用锇酸固定和染色,髓鞘呈黑色,在其纵切面上见到一些不完整漏斗形的裂隙,称 Schmidt-Lantermann 切迹。髓鞘之间的间断处称 Ranvier 结,两结间一段为结间体。结间体长短不一,纤维的直径与它的长度比例约为1:100。施万细胞包在轴突外面又称神经膜细胞,它的外面包有一层基膜,施万细胞最外面的一层胞膜与基膜一起称为神经膜(neurolemma)。周围神经髓鞘的发生始于胚胎第4个月,中枢神经系统各部髓鞘则始于不同时期。周围神经有髓鞘神经纤维发生中,伴随轴突一起生长的施万细胞表面凹陷成一纵沟,轴突位于纵沟内,沟缘的胞膜相贴形成轴突系膜,轴突系膜不断伸长并反覆包卷轴突,形成许多同心圆的板层,即髓鞘。所以髓鞘成自施万细胞的胞膜,施万细胞的胞质除见于细胞外、内边缘和两端外,在细胞中间局部地方仍保留胞质通道,这就是纵切面上所见的施-兰切迹。无髓神经纤维是一个施万细胞包裹数条轴突,每条轴突各有系膜,但不发生旋转,故无髓鞘产生,亦无 Ranvier 结。中枢神经系统的有髓神经纤维,髓鞘成自少突胶质细胞,发生方式与周围神经相似。一个少突胶质细胞的多个扁平薄膜状突起,可分别包卷多个轴突,每个突起形成轴突髓鞘的一个结间体。至于中枢神经系统内的无髓神经纤维,没有任何鞘膜,因此是裸露的

轴突，多由星形胶质细胞突起分隔成束。

神经纤维在中枢积聚成白质和纤维束，在周围则合成神经。

神经　在一条神经中，有许多神经纤维，神经纤维之间有薄层结缔组织，内含毛细血管和淋巴管，称为神经内膜。数条至数百条神经纤维被神经束膜包被成为束股，神经束膜外层是结缔组织，胶原纤维呈环行，或环曲排列，神经受牵扯时可使纤维不致过分紧张。神经束膜内层由多层的扁平上皮细胞组成，称神经束膜上皮。上皮细胞之间有紧密连接，每层上皮都有基膜。实验证明神经束膜上皮对进出神经的物质具有屏障作用。若干条神经束藉疏松结缔组织相联系形成神经，外包致密结缔组织组成的神经外膜。神经外膜内的血管发出分支，进入神经束膜，继而在神经内膜形成毛细血管网，亦有淋巴管。一条神经因其行程的变化和分支高低不同等原因，致使其内的神经束在其全程中不断反覆编排，重新组合，形成神经束丛。近年来随着显微外科技术的发展，开展应用神经束膜吻合法，此法要求同类神经束准确对接，方可取得满意的效果。因此研究、了解不同平面中运动和感觉束的局部定位、变异规律及神经束数且占神经横断面的百分比等，对进一步提高缝合神经的疗效，恢复功能，有重要意义。

体液与内环境

体液

人体内含有大量的液体，内含有电解质和非电解质，称为体液(body fluid)。正常时体液在体内的含量、所含的成分、渗透压和酸碱度都维持在一定范围内，以保持体内内环境的恒定。患病时，体内体液的量和其成分常发生改变，如改变严重且未及时纠正，常威胁生命。

体液的分布 人体内体液分细胞内液和细胞外液两大部分。细胞内液在细胞内，细胞外液在细胞外。细胞外液是细胞直接生活的环境，故又称为机体的内环境。细胞外液又可分为血浆、组织间液、淋巴液和跨细胞液。跨细胞液包括脑脊液、滑膜液、胸腔液或腹腔液等，它们由细胞分泌，分布在体腔中，是细胞外液的一个特殊部分。一般成人的细胞内液约占体重的35%—45%，而细胞外液约占体重的15%—30%，两者合计约占体重的50%—75%。在婴儿期，细胞外液量所占的比例较成人为大，新生儿期以后，细胞外液量占体重的比例随年龄增长而逐渐下降(表1)。婴儿的细胞外液在总体液中所占比例较高的主要原因，是其含细胞外液较多的组织如结缔组织、软骨和皮肤等占体重的比例较高，而含细胞内液较多的组织如肌肉组织尚未发达。血浆是细胞外液的重要部分，约占体重的4%—5%，它在血管内循环流动。血液中灌流组织的血量，称为有效循环血量，其量与细胞外液总量密切相关。细胞外液量与有效循环血量两者在体内钠潴留时都增加，而在体内钠缺少时两者都降低。但在病理状态下，如肝硬化出现腹水、肾病综合征出现水肿时，有效循环血量减少，而细胞外液量不仅不减少，甚至由于体内有水钠潴留反而增多。

表1 不同年龄和性别人体体液的总量和分布

人群组	体内总液量（占体重%）	细胞内液（占体重%）	细胞外液（占体重%）		
			血浆	组织间液	合计
婴　儿	75	45	4	26	30
成年男性	60	40	5	15	20
成年女性	50	35	4	11	15

体液的成分 体液的成分主要为水和电解质，另外还有小分子有机物。细胞外液与细胞内液中的电解质分布是不同的。细胞外液中电解质以 Na^+、Cl^-、HCO_3^- 等为主，细胞内液中电解质以 K^+、Mg^{2+}、HPO_4^{2-} 和蛋白质离子为主。细胞外液中主要阳离子为 Na^+，占阳离子总量的90%，是细胞外液渗透压的主要决定者，其他阳离子如 K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+} 等虽含量较少，但各有其特殊功能。细胞外液的主要阴离子为 Cl^- 和 HCO_3^-。Cl^- 在维持细胞外液的渗透压中起重要作用，HCO_3^- 对调节体液的酸碱度极为重要。细胞外液的其他阴离子还有 HPO_4^{2-}、SO_4^{2-}、有机酸和蛋白质。HPO_4^{2-} 与调节酸碱平衡有关，尤其与尿的酸化有关；SO_4^{2-} 含量甚少，是含硫氨基酸的代谢产物；有机酸包括乳酸和酮体等，是有机物的代谢产物，这些产物在机体缺氧、饥饿和糖尿病时明显增多；蛋白质主要存在于血浆内，对维持血浆的胶体渗透压和血管内外液体平衡起重要作用。组织间液是血浆的超滤液，内也含有少量小分子蛋白质，其电解质组成类似于血浆。跨细胞液的成分虽与组织间液近似，但它系由细胞分泌，故不能反映血浆电解质变化。细胞内液的主要阳离子为 K^+ 和 Mg^{2+}，Na^+ 只占少量。细胞内液的主要阴离子为 HPO_4^{2-} 和蛋白质离子，HCO_3^- 只占少量。细胞内 K^+ 浓度甚高，大部分处于离解状态，小部分与蛋白质结合。细胞内 Mg^{2+} 主要与蛋白质结合，在能量代谢中发挥重要作用。HPO_4^{2-} 为细胞内液主要阴离子，大部分处于结合状态，它对能量代谢特别对细胞葡萄糖的利用起着重要作用。阴离子蛋白质是细胞质的主要组成成分，含量远高于血浆蛋白。细胞内液中 HCO_3^- 仅有少量，故细胞内液呈酸性(pH 6.8—7.0)。细胞内液 K^+ 因细胞内外浓度差而向细胞外渗透，而细胞内液的阴离子 HPO_4^{2-} 和蛋白质又不易渗透到细胞外，这造成细胞膜电荷外呈阳性和内呈阴性而称为细胞膜的极化，由此而构成细胞膜内外的电位差，即细胞膜电位(表2)。

表2 人体各种体液的电解质含量

		血　浆 (mmol/L)	组织间液 (mmol/L)	细胞内液 (mmol/L)
阳离子	Na^+	140	134	10
	K^+	4.5	4.5	160
	Ca^{2+}	2.5	2.5	1.0
	Mg^{2+}	0.75	0.75	13
	总计	147.75	141.75	184
阴离子	Cl^-	104	112	3
	HCO_3^-	24	24	10
	HPO_4^{2-}	1	1	50
	SO_4^{2-}	0.5	0.5	10
	有机酸	6	6	
	蛋白质	0.8		3.25
	总计	136.3	143.5	76.25

体液间交流 体液虽分细胞内液与细胞外液，细胞外液又分血浆和组织间液等，但这些体液间不断地进行物质交换和流动。导致体液间流动的主要因素有：①血液循环产生的血压或静水压所产生的滤过作用。②电解质与蛋白质浓度不同所形成渗透压差而产生的渗透作用。

(1) 血浆与组织间液交流：血浆与组织间液成分的最大差别在于血浆含有较多的蛋白质(约60—70g/

L），组织间液中蛋白质含量较少（<10g/L），这决定了血浆胶体渗透压（简称胶渗压）远高于组织间液胶体渗透压，而使血浆具有向组织间液吸取水分的趋势；与此同时，血液由于血液动力学作用而产生一定的血压或静水压，它们的作用方向与胶体渗透压作用方向相反，有向组织间液压出水分的趋势。这两种方向相反的力量相持于毛细血管壁之间，在毛细血管的动脉端，因静水压超过胶渗压，水分和溶质自血液向组织间液流动；但在毛细血管静脉端，胶体渗透压超过静水压，组织间液中水分和溶质被吸回入毛细血管内，这样，完成了组织间液与血浆的水分和溶质交换。在组织间隙内存在着许多末梢淋巴管，能将组织间液内少量水分及蛋白质回流入静脉系统。近年来，根据毛细血管网状分布，提出跨毛细血管膜交换，即水和溶质在不同情况下都能同时在毛细血管膜的两端弥散。正常时毛细血管发生有规律的收缩和舒张，当毛细血管前括约肌舒张时，毛细血管网充盈度增加，水和溶质都能从毛细血管渗出到组织间隙，这不仅在小动脉端进行，而且在整个毛细血管网直至小静脉端都进行；但当毛细血管前括约肌收缩时，毛细血管灌血停止，血压下降，组织间液回流入毛细血管内，此种回流现象也在整个毛细血管网进行。毛细血管前括约肌收缩时间延长可促进组织间液中水分及溶质回流入毛细血管内；反之，毛细血管前括约肌舒张时间延长可促进水分及溶质自毛细血管逸出，这种交换由弥散现象促成。当血浆与组织间液交流失去平衡，使组织间液增多时，可导致水肿。

（2）细胞外液与细胞内液交流：细胞外的物质需经过细胞膜才能进入细胞内，有些物质由浓度高处经细胞膜弥散至浓度低处，此属被动弥散过程；有些物质由浓度低处经泵的作用而移动至浓度高处，此属主动耗能过程。细胞膜存在钠泵，其本质是钠－钾激活的ATP酶（Na^+，K^+－ATP酶）。在此酶的作用下，细胞内高能物质ATP被分解为ADP，同时释能，细胞利用此能量将因浓度差而渗入细胞内的Na^+排出，同时将渗出的K^+移回入细胞内，这是因为ATP所分解下的磷酸根能与钠泵的蛋白质相结合，引起蛋白构型的改变，增加了蛋白质对Na^+和K^+的亲和力。钠泵的存在不仅保证细胞内、外液成分的稳定，而且能使细胞不因潴留过多的Na^+而吸入过多水分，引起细胞肿胀而破坏细胞的正常功能。正常状态下，细胞外液量与细胞内液量保持一定的比例，且在体内维持一定的分布，这主要由渗透压平衡所决定。如当机体脱水时，细胞外液渗透压升高，细胞内液水分向细胞外液移动，造成细胞内液量减少（细胞脱水）和细胞外液量增加；相反，当机体水潴留时，细胞外液渗透压降低，细胞外液中水分向细胞内移动，造成细胞内液量增多（细胞水肿）和细胞外液量减少。

内环境

内环境（internal environment）是指机体内直接环绕细胞的内部环境，机体内环境一般指细胞外液构成的环境。

所有活细胞必须与其周围环境不断进行物质交换才能生存。在单细胞机体，这些交换是直接与周围外环境进行的，但在复杂的多细胞机体如人类，绝大多数细胞在机体内部浸浴在细胞外液内，从细胞外液吸取养料，向细胞外液排出废物，同时通过细胞外液进行化学信息的交流，使各细胞间的代谢与活动得以协调进行。

稳定的内环境是机体细胞维持生存所必需的，换言之，内环境内各种成分必须处于动态平衡，理化性质必须相对恒定，才能为细胞提供适宜的生存环境。如细胞外液中营养物（葡萄糖等）的浓度必须稳定于一定范围内，废物（如尿素）必须及时从机体内排出，使其浓度不会超过对细胞有毒的界限。此外，体液的酸度、渗透压、温度及各种电解质浓度也应波动在机体能适应的极其狭窄的范围内。

内环境的稳定是体液内各种物质通过不断地转换所达到的一种动态平衡状态，美国生理学家Cannon将此种动态平衡称为稳态（homeostasis）。稳态的维持为机体正常生命活动所必需，也是保持机体健康的先决条件。内环境稳态的维持依赖于生命活动基本需求，如氧、水分和营养物质的满足，还依赖于体内各组织器官系统的正常活动，如来自外环境的营养物质被机体吸收，体内的可溶性代谢废物由肾脏排出，肺成为呼吸气体交换的场所，循环系统则转运和分配物质、气体给细胞。内环境稳定维持也是机体自我调节的结果，这主要由体内神经系统和内分泌系统通过反射和反馈方式进行调节。反馈控制有负反馈和正反馈两种，负反馈是指应答结果能抵消原初刺激的作用，如当动脉血中pCO_2升高时，通过对化学感受器的刺激，肺通气即增加，结果使动脉血中pCO_2下降；正反馈指应答结果能加强原初刺激的作用。负反馈控制有利于维持内环境的稳定性。内环境稳定不仅对维持机体生命而且对维持机体的最适功能也是必需的。如果内环境稳定被破坏，机体各组织器官就不能进行正常活动和行使正常功能，体内代谢也不能正常进行，疾病将会发生。疾病发生发展的一个基本环节就是病因作用于机体使体内稳态破坏，从而引起相应的功能和代谢障碍。

估计机体内环境是否处于稳定，常可测定能反映内环境的某些化学因素和物理因素的数值，如人体细胞外液（包括血液）的pH、渗透压、电解质浓度等数值。正常情况下，这些数值都有一定正常波动范围，疾病时这些数值常偏离正常范围而有诊断意义。在疾病的治

疗上,恢复内环境稳定常是治疗的一个基本原则。为了维持机体内环境的稳定,在临床上常需采取必要的治疗措施,以保持正常的内环境。

水平衡

水平衡(water balance)是指机体每日摄入的水量相当于排出的水量而维持两者的动态平衡,使体内保持正常的含水量。

每日出入水量 成人每日从食物中摄取水量约1 000ml,从饮料中获得水量约900—1 200ml。人们饮水量常因季节、劳动强度、生活习惯和生理情况不同而有所差异。此外,在体内食物分解代谢过程中产生代谢水(内生水),每日约300ml,所以成人每日摄入水量约2 200—2 500ml。人体排出水量主要通过胃肠道、肾脏、肺和皮肤,它们是人体排水的四条途径,其中主要通过肾脏和胃肠道。正常成人每日由肾排尿约1200—1 500ml,但在病理情况下可出现少尿(<400ml/d)或多尿(>2 500ml/d);正常人体每日由胃肠道自粪便中排出水分是十分有限的,仅约150ml,但在呕吐、腹泻、胃肠减压或胃肠瘘形成等病理情况下,大量胃肠分泌液可自胃肠道丧失;此外每日由肺呼吸和皮肤蒸发也会排出少量水分,由肺呼出气中携出水分每日约350ml;由皮肤蒸发每日约500ml;这样,人体每日排出水量也约为2 200—2 500ml(见表)。

在人体正常排出水量中,一般从粪便、呼吸、皮肤蒸发排水是较为恒定的,但在酷热气候下或进行强体力劳动,机体出汗量每小时可高达1.5L以上。

肾脏排尿量可随饮水的多少而有较大的变动。由于肾脏每排出体内废物1g需耗水15ml作为溶剂,成人每日至少需排出代谢废物35g。因此,成人每日至少需排尿500ml,加上从粪便、呼吸、皮肤蒸发的排水量,所以成人每日最低需水量为1 500ml。在临床上对一些需要输液而又因心脏、肾脏疾患而不能输入多量液体的患者,每日可输入1 500ml液体。

正常成人每日出入水量

入水量(ml)		出水量(ml)	
饮水	900—1 200	肾脏(尿)	1 200—1 500
食物含水	1 000	胃肠道(粪便)	150
代谢水	300	肺(呼吸)	350
		皮肤(蒸发)	500
总计	2 200—2 500	总计	2 200—2 500

正常情况下,体内摄水量和排水量保持平衡,只有在儿童生长、妇女怀孕及病后修复等需要生长新组织时,入水量稍多于出水量。人体有维持水平衡的能力,如入水量多于出水量,则肾脏排尿增加;如入水量少于出水量,则人感口渴,主动饮水。然而在某些病理情况下,如入水量少于出水量会导致脱水;相反,如入水量多于出水量,则会出现水中毒或水肿。

水平衡的调节 人体内水平衡的维持主要依赖于神经、内分泌作用于肾脏而进行调节。一般认为,下丘脑控制摄水的区域(又称饮水中枢)与控制加压素(抗利尿激素)分泌的核团在功能上是有联系的,两者协同调节水的摄入和排出,即共同调节机体的水平衡。下丘脑视上核及其附近存在的渗透压感受器对细胞外液渗透压变化特别敏感。当机体大量发汗、呕吐、腹泻而大量失水时,血浆渗透压升高,刺激渗透压感受器,使下丘脑－神经垂体系统合成与释放抗利尿激素(ADH)增加,血浆抗利尿激素增高,促进肾远端小管和集合小管对水的重吸收而使尿量减少,这样保留了体内的水分而使血浆渗透压恢复正常;反之,当大量饮水后,血浆渗透压降低,导致抗利尿激素释放减少,肾小管和集合小管对水的重吸收减少从而使体内多余的水通过利尿而排出,使血浆渗透压恢复正常。

循环血量的变化也影响下丘脑－神经垂体系统抗利尿激素的合成和释放。当机体循环血量增加时,中心静脉压增高,左心房容量感受器受牵张刺激,其传入冲动沿迷走神经上行至延髓,转而抑制下丘脑－神经垂体系统合成与释放抗利尿激素,使血液中抗利尿激素水平降低,肾小管对水的重吸收减少而水排出增多,引起利尿;反之,当循环血量减少时,则左心房容量感受器传入冲动的频率降低,对下丘脑－神经垂体系统合成与释放抗利尿激素的抑制作用减弱,使血液中抗利尿激素增加,肾小管对水的重吸收增加而起抗利尿作用。渗透压感受器和容量感受器在功能上有着密切联系,当机体因大量出汗而脱水时,引起循环血量降低和血浆渗透压升高,两者都可使下丘脑－神经垂体系统合成与释放抗利尿激素增加,从而增强肾对水的重吸收,减少肾对水的排出,使机体得以维持水平衡。

此外,动脉血压的变化也可影响下丘脑－神经垂体系统合成和释放抗利尿激素。当动脉血压升高时,颈动脉窦与主动脉弓压力感受器的传入冲动增加,不但能引起反射性血压下降,还可抑制下丘脑－神经垂体系统合成和释放抗利尿激素,减少肾对水的重吸收,增加肾对水的排出,从而减少循环血量和回降血压。但动脉压力感受器对于产生抗利尿激素的影响不如左心房容量感受器敏感,当失血量不超过循环血量的10%,对循环血量的调节主要是通过左心房容量感受器而起作用;当失血量超过循环血量的10%而动脉压降低较明显时,动脉压力感受器的传入冲动明显减少,方能引起下丘脑－神经垂体系统合成与释放抗利尿激素增加,使肾对水的重吸收增加,水得以保留在体内以缓冲血容量的减少。这时容量感受器与压力感受器共同对循环血量降低发挥代偿调节作用。所以,肾脏对水排出的调节,主要通过下丘脑－神经垂体系统分泌

的抗利尿激素对肾小管的作用而实现。

渗透压平衡

渗透压平衡(balance of osmotic pressure)是指体内通过水、电解质和代谢物的流动,使各种体液间的渗透压维持动态的平衡。渗透压平衡是维持体内细胞的正常形态和功能、正常血容量的必要条件之一。

渗透压是一切溶液所具有的一种特性,它是由溶液中溶质颗粒的总数决定的。如果用半透膜将甲、乙两种不同浓度的溶液分开,溶液甲所含的溶质颗粒多于溶液乙,而半透膜仅容许水分子通过,那么,溶液乙的水分将透入高浓度的溶液甲中,直至两侧张力相等为止。人的细胞膜是一种半透性生物膜,将细胞与细胞外环境隔开。毛细血管壁由内皮细胞构成,可控制血管内、外物质的通透。这些生物膜除能容许水分子自由透过外,还能容许小分子晶体溶质通过。可见,决定分子透过膜的因素是膜的通透性和膜两侧液体内溶质的浓度差,由此控制水和小分子溶质透过膜的速度。这种使水分子溶剂向膜一侧高浓度溶液透过的现象称为渗透作用,而造成溶剂扩散的力量称为渗透压。不论是无机离子、有机小分子或是蛋白质大分子,溶质颗粒数越多,所形成的渗透压就越大。随着溶质颗粒的运动就能将水分从颗粒少、浓度低的对侧溶液中吸引过来。所以溶液的渗透压愈大,通过半透膜吸引水分子的力量就愈大。

血浆渗透压 血浆渗透压由无机盐和小分子有机物形成的晶体渗透压与血浆蛋白质形成的胶体渗透压共同组成。正常血浆渗透压约相当于 6.8×101kPa(6.8个大气压)。在标准状况下,0℃时 1 个大气压为 101kPa(760mmHg)故人体血浆总渗透压值为 6.8×101kPa=689kPa(5 168mmHg)。体温 37℃时,渗透压相当于 7.63 个大气压,故此时血浆总渗透压值为 7.63×101kPa=770.6kPa(5 798.8mmHg),其中,胶体渗透压仅为 3.3—3.7kPa(25—28mmHg),因为,血浆蛋白质颗粒大,数量少,所以产生的渗透压也小。血浆中绝大部分渗透压是由各种电解质离子和非电解质小分子化合物(如葡萄糖、尿素)等晶体物形成的。这类物质颗粒小,数量多,所以晶体渗透压很大。

晶体渗透压与胶体渗透压具有不同的生理作用。血浆晶体渗透压只有与红细胞内渗透压相等时,才能保持红细胞的正常形态。红细胞或组织细胞膜对晶体物通透则有选择性,K^+、Na^+、Ca^{2+}、Mg^{2+} 等均不易透过细胞膜,细胞内含有多量的 K^+ 而细胞外液含有多量的 Na^+,故决定细胞内液渗透压的主要是钾盐,决定细胞外液渗透压的主要是钠盐,水分在细胞内、外的转移,决定于细胞内、外渗透压差的大小。当血浆晶体渗透压高于红细胞渗透压时,使红细胞皱缩;当血浆晶体渗透压显著低于红细胞渗透压时,红细胞即胀破而溶血。因此,将能保持红细胞原有张力并与红细胞内液等渗的 0.9% 氯化钠溶液称为生理盐水。同样,以血浆或红细胞内液的正常渗透压为标准,凡与血浆正常渗透压相近的液体称为等渗溶液;高于血浆正常渗透压的液体称为高渗溶液;低于血浆正常渗透压的溶液则称为低渗溶液。血浆晶体渗透压虽高,但因毛细血管内皮细胞壁很薄,通透性大,正常情况下可容许晶体物质透过,因此,在血浆与组织液之间不存在晶体渗透压差,不影响水分子自由出入毛细血管。

血浆胶体渗透压的数值虽然很小,但因血浆蛋白质是胶体物,不易透过毛细血管壁,并因其血浆蛋白质浓度比组织液中蛋白质浓度高,可吸引组织液中水分进入血管,以维持血量及调节血管内外水分的交换。正常时,血浆与组织间液的胶体渗透压差为 2.9kPa(22mmHg)。如果血浆蛋白质减少,血浆胶体渗透压降低,不能吸引组织间隙中水分进入毛细血管时,即形成组织间隙水分潴留,导致水肿。

细胞内外渗透压平衡 一般情况下,细胞内液的渗透压变化比较小,因此,维持细胞内、外渗透压平衡的关键在于维持细胞外液渗透压的相对稳定。当细胞外液的渗透压高于细胞内液时,细胞内的水分将被吸出而使其容积变小,细胞皱缩而变形;反之,如果细胞外液的渗透压低于细胞内液,则水分进入细胞内而使其容积增大,细胞肿胀甚至破裂。因此,细胞内、外液体渗透压平衡在维持机体细胞正常生命活动中起着重要作用。在渗透压平衡调节中,肾脏和汗腺具有重要作用,通过肾脏和汗腺的排泄既可排出体内代谢产物,又不明显影响血浆渗透压值。

渗透压失衡

渗透压失衡(imbalance of osmotic pressure),广义是指整个体液及其各个组成部分,即细胞外液、组织间液和血液的正常渗透压平衡遭到破坏而导致渗透压明显偏离其正常范围,并伴有一定的临床症状和表现。鉴于作为体液的组成部分之一的血液,它的渗透压变化不仅反映血液自身的水、电解质和非电解质溶质总含量及其动态平衡的变化,而且也同时反映体液的其他部分即细胞外液和组织间液中的水、电解质和非电解质总含量及其动态平衡的变化。因此,渗透压失衡,狭义是指血液的正常渗透压平衡遭到破坏和发生紊乱。渗透压失衡可引起一系列的功能、代谢和形态学改变,但主要引起与水盐代谢和蛋白质代谢紊乱和障碍有关的病理变化和过程。血液渗透压失衡可分为晶体渗透压失衡和胶体渗透压失衡两大类。

血液晶体渗透压失衡 血液晶体渗透压失衡根据渗透压偏离其正常范围的特点,即表现为晶体渗透压

增高或降低，可分为高血渗症和低血渗症两种：

高血渗症　一般是指血液晶体渗透压明显增高，即超过其正常范围的上限 290mmol/kg·H_2O，并表现有一系列相应的临床症状。血渗压若超过 350mmol/kg·H_2O，在临床上是病情危急的信号。高血渗症在临床上根据其发病原因、发病机制和临床表现特点之不同可分为三大类，即：脱水性高血渗症、非脱水性高血渗症和溢水性高血渗症。脱水性高血渗症因机体脱水而引起，根据发病机制不同，又可分为因肾浓缩功能低下出现多尿而引起的高血渗症(多见于尿崩症、先天性和后天性肾性尿崩症、严重糖尿、应用甘露醇等利尿剂、对昏迷患者实施高蛋白营养疗法以及慢性肾功能衰竭所引起的渗透性利尿等因素)，因机体内盐类过多，但肾浓缩功能正常而引起的高血渗症(多见于因人昏迷时水分摄入受到限制、口渴中枢障碍、糖尿病性昏迷、严重腹泻或出汗过多时)以及应用高渗透析液而引起的高血渗症；非脱水性的高血渗症多见于渗透压调节中枢障碍，如脑震荡后的高血渗症；溢水性的高血渗症多见于原发性醛固酮增多症、库欣综合征、新生儿用高渗溶液灌肠或高渗溶液注射、对肾功能衰竭患者进行高渗盐水静脉注射或进行腹膜透析以及用高渗糖溶液进行腹膜透析等情况。

在临床上高钠血症一般总是同时伴有高血渗症，但高血渗症又并非总是伴有高钠血症。高血渗症可表现为血钠过高，也可表现为血钠正常以至偏低等不同情况。尽管如此，高血钠仍然是可造成高血渗症的常见病因之一。此外，血糖和血尿素氮的增高以及外源性灌注或摄人糖过量也是常见的病因。根据引起高血渗症的病因不同，高血渗症一般又可分为高血钠血渗症、高血糖血渗症、高尿素氮血渗症以及外源性高血渗症。

(1) 高血钠高血渗症：引起高血钠高血渗症的临床常见原因有多种，其中缺水型脱水在临床上最为常见。高血钠高血渗症根据其临床特点又分为急性和慢性两种。急性高血钠高血渗症在儿童多见，最常见的症状是呕吐、发热和出现呼吸困难，重度的可引起癫痫发作，该病的发病率和死亡率很高。急性高血钠高血渗症在成年人中较为多见，可发生于注人过多的高钠溶液之后，如为流产而静注高渗 NaCl 溶液以及治疗心脏停搏而使用高渗 $NaHCO_3$ 溶液等时。急性高血钠高血渗症在儿童中，尤其是在婴儿中多见于喂养未经稀释的饮料(如全脂牛奶、脱脂牛奶或代用乳品)时，有时也可偶而见于误用食盐为糖来配制饮料时。对于急性高血钠高血渗症，如果血 Na^+ 超过 160mmol/L，血渗压大于 330mmol/kg·H_2O 历时几日，死亡率在 50%以上。慢性高血钠高血渗症一般多见于因患有胃肠炎而表现有严重呕吐或腹泻的儿童和老年人。患有慢性高血钠高血渗症的儿童，血清 Na^+ 的浓度大于 160mmol/L，血渗压大于 300mmol/kg·H_2O。多表现有明显的、与中枢神经系统有关的症状，有很高的死亡率。慢性高血钠高血渗症在成年人中并不少见，且其症状多种多样。

在临床上，高血钠高血渗的患者有许多同时伴有不同程度的大脑损伤，这些患者由于感觉中枢损坏，不能产生口渴的感觉，从而也不能获得足够的水，结果导致高钠血症。同样，患有脑血管病变、头部肿瘤或脑瘤的患者，也可由于口渴感的丧失和饮水功能的减低而产生高血钠高血渗症。此外，尚有一种被称为神经原性或原发性高血钠高血渗症，患此症的患者除表现有持续的高血钠和高血渗外，还显示出口渴感低下、少尿以及低渗尿液等临床症状，而该病发生原因主要为渗透压调节机构障碍，合并有口渴中枢和 ADH 分泌功能双重障碍是该病的特点。

(2) 高血糖高血渗症：因血糖含量显著增高而超过 11.11mmol/L 以上而引起的高血渗症，称为高血糖高血渗症。根据病情的发展特点，该症又可分为急性和慢性两种。慢性高血糖高血渗症大多是由糖尿病引起。急性高血糖高血渗症在临床上多是由静脉输注高渗葡萄糖溶液、用含有高浓度葡萄糖的透析液实施腹膜透析疗法和进行高蛋白与高糖营养液的鼻饲，以及不经胃的营养疗法等导致血糖增高所引起，并且进一步又可发展为高血糖性、高渗透压性无酮症昏迷。属于慢性高血糖性高血渗症的糖尿病在治疗不当或病情未控制的情况下，同样可进一步发展为酮症酸中毒或非酮症高血渗性昏迷。发生酮症酸中毒昏迷患者，因大量糖尿以及酮尿引起的严重失水，血液渗透压则明显增高，平均可达 300mmol/kg·H_2O。由于机体严重失水，导致血液浓缩，表现为血细胞比容和血液粘度增高，导致血流缓慢和外周阻力增高，造成心、脑等器官的供血不足或障碍，从而容易发生血液循环障碍。因此，酮症酸中毒昏迷的原因常被看作是血液的高渗透压和高血粘度双重因素共同作用的结果，酮症酸中毒昏迷的发生多与血液渗透压的增高有关。

(3) 高血尿素氮高血渗症：肾衰患者随着血尿素氮的增高，其血渗压也随着升高，急性肾衰患者的血渗压均高于 300mmol/kg·H_2O，而慢性肾衰患者的血渗压虽然也有增高，但不如急性肾衰显著，一般低于 300mmol/kg·H_2O。

低血渗症　低血渗症是指血液晶体渗透压明显降低，低于其正常范围的下限 270mmol/kg·H_2O，并表现有相应临床症状的病症。由于血液晶体渗透压的数值一般是与血钠的浓度相平行的，因此，低血渗症在临床上又总是表现有低钠血症；然而相反，低钠血症又不一定都表现有低血渗症。这是因为除血钠以外，其他成分(如血糖等渗透活性物质)也能影响血渗值。

为了能更正确地反映低血渗症和低钠血症之间的相互关系，一般将不表现有低血渗的低钠血症称为“假

性低钠血症”，将表现有低血渗症的低钠血症称为“真性低钠血症”。所谓低血渗症严格地讲来，主要是指真性低钠血症，而不包括假性低钠血症。低钠血症就其发生原因来看，主要是与肾脏的稀释功能障碍有关，使体内多余的水不能排出体外，从而使体液被稀释和总体液量增多。因此，根据体液量变化的特点，低血渗症在临床上又可分为如下几种类型，即：

(1) 总体液量减少型：此型的低血渗症的特点是由于体液成分中失盐（主要是 Na^+ 和 Cl^-）多于失水。鉴于在临床上失钠和失水多是同时发生的，因此该症相当于低渗性脱水。此症根据体液丢失的途径不同又可分为通过肾脏失水和失钠的肾性丢失型和通过肾外途径失水和失钠的肾外性丢失两种不同类型。这两种不同的低血渗症的鉴别可以根据尿钠的排泄量来进行判断。

(2) 总体液量增加无表现型：此型的低血渗症的特点是体内的总钠量一般无显著变化，体内水分潴留也多为一时性的，细胞外液量明显增加所产生的浮肿一般也不为临床所觉察。属于此型的最典型的病症，就是 ADH 异常分泌症（SIADH 症）。该症作为低血渗症同时也伴有低钠血症，但仍可有 Na^+ 不断地从尿中排出，其原因多是由于细胞外液量增加而引起醛固酮分泌的抑制、近端肾小管对 Na^+ 的重吸收减少。

(3) 总体液量增加可觉察型：此型的低血渗症的特点是体内总钠量呈增多，但因体内水分量增多超过体内总钠量的增多，结果表现出稀释性低血渗症和低钠血症。临床上，此症表现有明显的浮肿和腹水等。另外，有尿钠排泄量减少。此型的典型病症有充血性心力衰竭、肝硬化和肾病综合征等。这些疾病，除了因使用利尿剂不当而引起 Na^+ 丢失之外，一般尚伴肾排水减少而利尿不全。因远端肾小管对 Na^+ 的重吸收加强，结果导致尿钠排泄量减少。

血液胶体渗透压失衡 凡血浆或血清的胶体渗透压在各种病因的作用下明显偏离其正常范围，并由此而引起一系列临床症状，称为血液胶体渗透压失衡。鉴于人血浆或血清的胶体渗透压主要是由血浆或血清中的蛋白质成分尤其是白蛋白所产生的，因此，血液胶体渗透压失衡主要是由于血浆蛋白质成分尤其是白蛋白成分异常变化所引起。例如，出血性休克、肝病、肾病、肠炎、大面积烧伤均有蛋白质丢失或蛋白质缺乏等，有蛋白质成分尤其是白蛋白成分的异常，也可引起血液胶体渗透压的异常。此外，大量的非胶体溶液的输入也可使血液发生稀释。在某些病因作用下，毛细血管壁的通透性可发生改变，使毛细血管内的血浆蛋白质成分大量外渗等，均可造成血浆蛋白质浓度的降低和血液胶体渗透压的失衡。胶体渗透压失衡根据血浆蛋白质成分（主要是白蛋白成分）是高于还是低于正常值，又可分为胶体渗透压增高和低下两种不同类型。然而，临床上多见的为血液胶体渗透压低下型。

钠平衡

钠平衡（sodium balance）是指机体每日摄入的钠量与排出的钠量相当以维持动态平衡和保持体内的正常含钠量。

钠的含量和分布 正常人体内含钠量为 45—60mmol/kg。体内钠 44%分布在细胞外液，47%存在于骨骼内，约有 7%存在于细胞内液中。在体内总钠中可交换钠占 65%—75%，其中血钠占 11.2%（血清钠浓度为 135—145mmol/L），组织间液和淋巴液内钠占 29.0%，致密结缔组织和软骨内钠占 11.7%，可交换骨骼钠占 13.8%，细胞内钠占 2.4%，跨细胞液内钠占 2.6%。以上可交换钠又称钠池，它对体内钠的分布起调节作用。体内总钠中约 30%属不能交换的骨钠，主要存在于骨的羟磷灰石的晶格内。

钠的摄入和排出 人体钠全来自饮食，由于天然食物含钠很少，故人体所需的钠主要来自食盐（NaCl）。成人每日平均摄入 NaCl 8.0—15g，如按钠占 NaCl 量的 30%计算，成人从食物中摄钠约 2.5—5.0g/d。日常膳食所含的钠在胃肠道内几乎全部被吸收，主要吸收部位在小肠。应用核素标记研究发现，钠在肠道内吸收是一主动过程，可被肾上腺盐皮质激素（脱氧皮质酮、醛固酮）所促进。体内钠约 85%存在于细胞外液内，细胞外液钠浓度高达 140mmol/L 左右，而细胞内液钠浓度只有 14mmol/L 左右，细胞内、外钠浓度存在巨大差别是由于细胞膜钠泵作用的结果。

在正常情况下，人体每日钠的摄入量与排出量大致相等，维持体内钠平衡。当减少膳食中钠量至一定水平时，钠的排出也随之相应降低，只有当膳食中钠的摄入少于 0.5g/d 时，细胞外液的钠才开始下降。人体排出的钠中，其中 95%由尿排出，其余少量由汗液和粪便排出，所以肾脏是排钠的主要器官。血中的钠先由肾小球过滤，继而在肾近端小管重吸收 70%，在襻部重吸收 24%，在远端小管及集合小管重吸收 5%，所以人体从肾小球过滤的钠（1000mmol/h）中 99%被肾小管重吸收。钠在远端小管内被重吸收时，常伴其他阳离子（如 K^+ 或 H^+）的分泌，或伴其他阴离子（Cl^-、HCO_3^-）重吸收。

钠的生理功能 钠是细胞外液的主要阳离子，在体内在维持细胞外液量和渗透压上起着重要作用，其量的增减影响细胞外液量和渗透压高低；钠也参与体内酸碱平衡的调节，在肾远端小管中，Na^+ 与 H^+ 和 Na^+ 与 K^+ 交换会影响体液的酸碱平衡；钠也是维持神经肌肉应激性和兴奋性的必需离子，在肌肉的收缩和神经冲动的传导中，钠离子向神经肌肉细胞内流构成了动作电位，然后才有神经的传导和肌肉的收缩。因

此，体内钠的平衡对于保持细胞外液量、渗透压、酸碱平衡和神经肌肉应激性和兴奋性等是不可缺少的。

钠平衡调节 肾脏是调节体内钠平衡的主要器官。肾上腺盐皮质激素（主要是醛固酮）能显著影响肾小管对钠的重吸收。影响醛固酮分泌与释放的主要因素为肾素－血管紧张素系统和血钾、血钠浓度。当细胞外液减少，特别当血容量减少时，血压下降，肾脏入球微动脉的血压也相应下降，使肾小球旁细胞分泌肾素增加；血容量减少或血压下降时，肾小球滤过率也相应下降，流经远端小管的 Na^+ 量明显减少，可刺激位于远端小管的致密斑，引起肾小球球旁细胞分泌肾素增多；此外，当全身血压降低时，还可通过交感神经兴奋，刺激肾小球球旁细胞分泌肾素。肾素能催化存在于血浆中的血管紧张素原，使其转变为血管紧张素Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ。血管紧张素Ⅱ、Ⅲ能作用于肾上腺皮质球状带，促进醛固酮分泌，血 K^+ 增高或 Na^+ 降低使血 Na^+/K^+ 比值降低可直接作用于肾上腺皮质球状带，引起醛固酮分泌增加；反之，血 K^+ 降低或血 Na^+ 升高，使 Na^+/K^+ 的比值升高时醛固酮分泌减少。醛固酮作用于肾脏的远端小管，增加 Na^+ 的重吸收，同时促进 K^+ 和 H^+ 的排出。当细胞外液容量增加时，血浆中出现一种抑制肾小管重吸收 Na^+ 从而导致尿钠排出增多的物质，称为利钠激素（natriuretic hormone）。80 年代初发现哺乳动物包括人的心房肌能分泌心房利钠肽（atrial natriuretic polypeptide，ANP），又称心钠素。血容量增加使右心房内压增加，牵张心房肌而增加 ANP 释放。ANP 具有强大的利钠作用，其机制在于抑制肾小管对 Na^+ 的重吸收和改变肾内血流分布、增加肾小球滤过率而发挥利钠、利尿作用。

脱水

脱水（dehydration）是指机体因水和电解质的丧失，而引起一系列功能代谢障碍和形态改变的病理状态，其失水量常超过体重 2%，并伴有不同程度的以钠离子为主的电解质丢失。根据水和钠离子丧失的不同程度及血浆渗透压变化的特点，将脱水分为高渗性、低渗性和等渗性脱水三种类型。也可根据脱水发生的速度，分为急性和慢性脱水。

高渗性脱水 又称水缺乏或原发性脱水，其特点为机体失水多于失钠，渗透压增高，血浆渗透压 > 310mmol/L，血清钠 > 145mmol/L，属浓缩性高钠血症。高渗性脱水形成的原因大体上可分为如下两类：

（1）水分丧失：通常由尿崩症、不显性失水增加及原发性渴觉减退等引起。尿崩症可分为脑性尿崩症和肾性尿崩症。脑性尿崩症原因不明或继发于中枢神经系统肿瘤、外伤、炎症等，因体内抗利尿激素（ADH）部分或完全缺乏，使肾远端小管和集合小管对水分的通透性降低，水分重吸收减少，导致大量水分丧失；肾性尿崩症则由于遗传性病变、慢性肾功能衰竭、低钾血症及高钙血症等因素造成肾小管功能障碍，以致对正常水平的 ADH 无反应，造成大量尿排出。不显性失水增加见于感染、发热、高代谢状态如甲亢等，因不显汗增多或过度通气，使水蒸发过多而造成失水。此外，年老体弱者、婴儿、昏迷患者等可因渴觉丧失或不能自行摄水，使进水减少。禁食或饮食、饮水发生障碍患者因入水受到限制，同时又不断通过不显性汗和呼吸排出水分，也可造成体内水分缺乏。原发性渴觉减退患者在血浆渗透压升高或血容量降低等生理刺激下却无渴觉，因摄水减少以及持续的不显性失水也能导致高渗性脱水。

（2）低渗液体丧失：低渗液体丧失在临床上比单纯水分丧失的情况多见，可见于以下几种情况：①胃肠道失水：反复呕吐、胃肠吸引、严重腹泻等可引起大量等渗性消化液丧失，同时机体通过皮肤、呼吸的不显性失水，造成失水多于失钠。②溶质性利尿：大量使用甘露醇、高渗葡萄糖等脱水剂或鼻饲高蛋白饮食，这些物质经肾小球滤出后在肾小管中形成高渗状态，携带大量水分自肾排出。③皮肤失水：高热和大量出汗严重者每小时可失汗 500g。汗为低渗液体，含 0.25%氯化钠，大量出汗可引起高渗性脱水。此外烧伤也可造成大量血浆渗出，加上不显性失水而造成体内高渗性脱水。

高渗性脱水时，由于失水多于失钠，细胞外液处于高渗状态，造成细胞脱水。细胞脱水的程度及对机体的影响取决于脱水的原因、速度及细胞类型。在单纯水分丧失的情况下，细胞外液中溶质无明显减少，渗透压升高，使液体从细胞内向细胞外转移，从而使细胞内、外渗透压达成新的平衡。正常细胞内液占总体液量 2/3，细胞外液占 1/3，因此在单纯水分丧失的情况下，细胞内、外液丧失是等比例的，即细胞内液丧失占失水量 2/3 左右，细胞外液占 1/3 左右。细胞内液大量丧失造成细胞脱水，而血量丧失的比例较小，所以无明显的循环障碍。低渗液体丧失时，水分丢失的同时也有较多钠的丢失，因此细胞外液渗透压升高的程度较轻，细胞内、外液之间的渗透压差较小，水分从细胞内向细胞外转移较少，此时细胞外液量减少比较明显，严重时可因血量明显减少而出现周围循环衰竭。

脑细胞对脱水最为敏感。严重脑细胞脱水可使脑功能发生障碍，出现幻觉、狂躁等精神失常或昏迷，并可由于体温调节失常、皮肤散热障碍而致脱水热，这多见于小儿。此外，脑细胞脱水可使脑体积缩小，使介于颅骨与脑皮质之间的血管受到牵拉、破裂而引起脑出血，尤其是蛛网膜下腔出血。

根据脱水严重程度可将高渗性脱水分为：①轻度脱水：成人失水量约占体重 2%—5%，患者以口渴、少

尿的表现为主。②中度脱水：失水量约占体重5%—10%，患者表现为烦渴、皮肤粘膜干燥、少尿、尿比重增高、烦躁或表情淡漠等。③重度脱水：失水量约占体重的10%—15%，上述表现加剧并出现休克，常可引起死亡。

低渗性脱水 又称失钠性脱水或继发性脱水，其特点是机体失钠多于失水，细胞外液渗透压降低。血浆渗透压 < 280mmol/kg，血清钠 < 135mmol/L，属缺钠性低钠血症。其原因有以下两类：

(1) 经肾失钠：长期使用排钠性利尿剂如氯噻嗪类，呋塞米(速尿)、依他尼酸(利尿酸)等，抑制了肾小管上皮细胞对钠的重吸收，使水、钠丢失。盐皮质激素缺乏如醛固酮分泌不足，体内醛固酮水平降低使肾重吸收钠减少。失盐性肾炎可因肾小管上皮细胞发生病变对醛固酮反应低下，以致钠重吸收减少，尿钠排出增加。肾小管性酸中毒时，由于肾小管泌 H^+ 及 HCO_3^- 重吸收障碍，促使 Na^+ 随尿排出。溶质性利尿作用也可使大量钠丢失。经肾失钠的特点是尿钠浓度较高，通常尿钠超过20mmol/L。

(2) 经肾外途径失钠：见于严重呕吐、腹泻、胃肠吸引、胃肠道外瘘等所致消化液丧失，胰腺炎、腹膜炎或肠梗阻因水钠潴留于腹腔或肠腔即所谓"第三间隙"而导致细胞外液减少，此外大面积烧伤引起渗液也可导致水钠丢失。非经肾失钠的特点是由于肾重吸收钠功能尚正常，故尿钠浓度较低，通常尿钠小于10mmol/L。

上述两种途径的失水均为低渗液或等渗液的丧失。低渗性脱水的发生是由于机体失水后只补水(如补充葡萄糖溶液)未补钠，并可由于细胞外液减少、容量感受器受到刺激引起ADH分泌增多，使水排出减少，导致体内低渗状态。

低渗性脱水时，机体的基本变化是细胞外液量显著减少并导致周围循环衰竭。由于细胞外液呈低渗，细胞内液渗透压相对增高，促使液体从细胞外向细胞内转移，其结果使细胞外液量进一步减少。同时由于细胞外液渗透压降低，ADH分泌减少，肾小管对水的重吸收减少，也进一步促使细胞外液减少。严重低渗性脱水时可因循环血量明显减少而出现休克。低渗性脱水时组织间液减少比血浆减少更为明显，这是由于血液浓缩。血浆胶体渗透压增高，使组织间液向血管内转移，同时毛细血管静脉端流体静水压降低，也促使液体向血管内转移。组织间液减少可出现明显的组织脱水现象，如皮肤弹性差、眼窝凹陷等。

低渗性脱水按失钠的程度分为三度：①轻度：成人每千克体重失氯化钠约0.5g，患者主要表现为直立性低血压、尿钠减少或缺失。②中度：每千克体重失氯化钠0.5—0.75g。患者出现恶心、呕吐、皮肤弹性差、眼窝凹陷、血压下降、尿少等。③重度：每千克体重失氯化钠0.75—1.25g。患者出现严重休克。

等渗性脱水 又称混合性脱水，其特点为水、钠按比例丢失，血浆渗透压仍保持在280—310mmol/L之间，血清钠保持在135—155mmol/L之间。

等渗性脱水最常见的原因为严重呕吐、腹泻、胃肠瘘管、胃肠吸引等导致等渗消化液的丧失。此外，大量抽放胸腹水、大面积烧伤等也均可导致等渗性脱水。

等渗性脱水时机体的基本变化是细胞外液量明显减少。由于细胞内、外液渗透压无明显差别，因此无水分的转移，细胞内液量可无明显改变。细胞外液减少、血量下降可导致周围循环衰竭，但其程度较低渗性脱水为轻，其出现也晚。

等渗性液体丧失引起等渗性脱水，但在各种因素影响下常可较快地发生转化。如未能及时处理，患者可因不显性失水使体液变为高渗而转化为高渗性脱水；反之，如处理不当，仅补水分而未补钠，则可转化为低渗性脱水；补水过量又可引起水中毒。

水中毒

水中毒(water intoxication)是指机体排出水量少于摄入水量而致体内低渗性体液过多，尤其以细胞内液容量增大为主并引起细胞功能代谢障碍的一种水平衡失调。

原因和机制 正常机体摄入过多水分时，通过神经、体液和肾脏的调节，如使抗利尿激素(ADH)分泌减少，使肾脏排尿增加，将体内过多水分排出。当机体摄水过多同时又有肾排水能力下降时，则可导致水中毒的发生。

抗利尿激素分泌异常 正常时抗利尿激素(ADH)分泌受血浆渗透压和血量等因素的影响。当ADH分泌受上述以外因素影响而异常增多，则称为抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)。SIADH见于如下三类疾病：①恶性肿瘤：肺癌尤其是小细胞性肺癌、胰腺癌、胸腺瘤、输尿管癌、淋巴瘤、膀胱癌、前列腺癌等，这些恶性肿瘤组织可产生异位ADH样物质。②中枢神经系统疾病：细菌性或病毒性脑炎、脑膜炎、脑外伤、脑脓肿、脑肿瘤等这些病变可直接刺激下丘脑引起ADH释放增多。③肺疾患：肺炎、肺脓肿、肺结核、肺曲霉病等，这些疾病引起SIADH可能与肺组织产生异位ADH有关，例如在肺结核组织中发现有ADH产生。此外，可能由于肺部病变使肺大静脉及左心房血液充盈不足，以致静脉及心房壁牵引减弱，通过心房壁的容量感受器，反射性地引起ADH分泌增多。目前也有人将如下各种引起ADH分泌增多的其他非生理性因素也包括在SIADH之内，如：①应激反应：手术、低血糖、剧烈呕吐、缺氧、疼痛等。由于交感神经兴奋及下丘脑－神经垂体功能增强，引起ADH分泌释放增加。②药物：

氯磺丙脲、长春新碱、环磷酰胺、双氢氯噻嗪、巴比妥类等抗癌药、镇痛药和安眠药等都可刺激ADH释放。③肾上腺皮质功能减退或甲状腺功能减退。肾上腺皮质激素对下丘脑分泌ADH具有抑制作用,当肾上腺皮质激素分泌不足时,对下丘脑的抑制作用减弱,导致ADH分泌增多。甲状腺功能减退时,因粘液性水肿使心输出量下降,通过左心房容量感受器反射性引起ADH分泌增多。增多的ADH作用于肾远端小管及集合小管,重吸收水分增多,如此时患者摄水过多,则可引起水中毒。

肾排水过少　急慢性肾功能不全、尿路梗阻、心力衰竭、肝肾综合征等时,由于肾血流减少或尿排出障碍,使肾排水能力降低。当入水量未加控制而体内水负荷过大时也可引起水中毒。

水摄入过多　如精神性烦渴患者,每日可饮入多达20—30L水,其入水量超过了正常肾排泄能力。通常这些患者同时又有ADH分泌过多、肾排水减少,因此容易发生水中毒。小儿巨结肠症患者应用大量低渗体液反覆灌肠,导致较多水分进入体内,由于小儿水代谢调节能力较差,也易引起水中毒。此外低渗性脱水患者单纯补水过量,也可造成体内水中毒。

病理生理变化　当各种原因导致体内水过多时,可出现细胞外液稀释和渗透压降低,表现为稀释性低钠血症,水分从细胞外向细胞内转移,直至细胞内、外液渗透压达到新的平衡,此时细胞内、外液均处于低渗状态。体内过多的水分主要潴留在细胞内,因此水中毒时易产生严重的细胞水肿。水中毒对机体的主要危害其严重程度取决于水中毒发生的速度及血钠浓度。在24h内血钠浓度迅速下降至125mmol/L以下时,患者可因急性水中毒而出现脑细胞水肿和颅内压增高,严重者可引起脑疝,可因呼吸心跳骤停而死亡;慢性或轻度水中毒患者,血钠浓度下降较少,或在较长时间内逐渐降至较低水平,故在早期症状常不明显,只有厌食、感觉迟钝或肌肉痉挛等症状,在晚期可出现明显的神经精神症状。

水中毒时,体内血量增多,血钠浓度降低,血浆渗透压下降,醛固酮分泌受抑制,肾远端小管及集合小管对钠的重吸收减少,尿钠排出增加,使钠处于负平衡,其结果进一步加重低渗状态和低钠血症。

水肿

过多的液体积聚于体内组织间隙称为水肿(edema)。根据水肿分布范围,有全身性(如肾病性水肿)和局部性(如炎性水肿)之分,后者又可按其发生部位,用器官或组织名称加以命名,有肺水肿、脑水肿、视神经乳头水肿等。按其原因,又可分为心性、肾性、肝性、内分泌性、淋巴性、血管神经性、营养不良性水肿等。过多的液体积聚在体腔或浆膜腔则称为积水或积液,如心包积液、胸腔积水(胸水)、腹腔积水(腹水)及脑室积水等。积液分为漏出液和渗出液,后者蛋白质含量较高(30—50g/L),比重较大(>1.018)。无论何种水肿,发生的基本机制为血管内外或(和)机体内外体液交换障碍所致。

血管内、外液体交换障碍　组织间液是由血浆内液体经毛细血管滤出而形成。正常情况下,血浆内水、电解质、葡萄糖等小分子溶质能自由通过血管壁,但血浆蛋白质则甚少通过。水分在毛细血管动脉端滤出,在静脉端被回吸收,从而维持液体在血管内、外的动态平衡。一旦破坏了上述动态平衡,就会引起水肿。这见于:

毛细血管流体静水压升高　常因静脉压升高或血量增多所致。毛细血管流体静水压升高可逆向传递到微静脉,尤其是毛细血管的静脉端,从而有碍于组织液的回流,导致组织液的积聚过多,如左心衰竭引起肺静脉压升高和肺毛细血管流体静水压升高,可产生肺水肿;右心衰竭或全心衰竭时,体循环静脉压升高和毛细血管流体静水压升高,可引起肢体下垂部位的水肿,如足、踝部水肿;肝硬化时,肝内静脉回流受阻和肝窦流体静水压升高,引起肝窦滤出增多,当肝内淋巴液因生成增多而不能被淋巴管回流时,可自肝表面和肝门渗出而形成腹水。

血浆胶体渗透压下降　多因血浆白蛋白浓度下降(低于25g/L)所致,水肿通常为全身性,其发生机制有:①蛋白质丢失过多:见于肾病综合征及肾炎时,蛋白质由尿大量丢失。严重烧伤、创伤时,蛋白质自创面丢失。②蛋白质合成不足:肝硬化时肝细胞严重受损,肝淤血时细胞功能降低;营养不良及胃肠功能降低时,合成蛋白质的原料不足。③血液稀释:水钠潴留或输入大量生理盐水可使血浆蛋白质浓度呈稀释性降低。

微血管通透性增高　正常毛细血管仅允许5%以下的血浆白蛋白滤过。若因各种原因引起微血管壁损伤,使其通透性增高时,血浆内大量蛋白质从微静脉及毛细血管壁滤出,引起组织胶体渗透压升高,而使有效胶体渗透压下降,体液的外渗量多于回流量而发生组织水肿。炎症时,炎症灶局部产生的血管活性物质,如组胺、5-羟色胺、激肽、前列腺素(PGE_2及PGI_2)等均可引起微血管内皮细胞间隙扩大和通透性增高,缺氧、酸中毒可使血管内皮细胞粘合质变性、分解而使微血管壁通透性增高;烧伤、创伤等既可直接损伤血管壁,也常可伴有炎症反应而使微血管壁通透性增高;其他如冻伤、蛇咬伤、过敏反应、药物及化学物质中毒等也均可使微血管壁通透性增高,从而引起水肿。

淋巴回流受阻　淋巴回流对维持组织液的稳定性有重要意义。正常情况下,大约每小时有120ml淋巴液经胸导管流入血循环,同时带走组织液中含量不多

的蛋白质,降低组织液的胶体渗透压而减少组织液的生成。一旦淋巴管阻塞,含有蛋白质的淋巴液蓄积于组织间隙而引起淋巴性水肿,临床上常见于肿瘤细胞栓塞淋巴管或肿瘤压迫淋巴管主干,或因行乳腺癌根除术而摘除腋窝淋巴结及丝虫引起的淋巴管阻塞等。

体内、外液体交换障碍 正常机体的钠盐和水的摄入量与排出量处于动态平衡,以保持体液总量和组织间液总量的相对恒定。当机体摄入过量钠和水,且又不能排出时,可出现钠和水的潴留,引起细胞外液增多,如超过淋巴引流的代偿能力,过多的液体就可积聚于组织间隙而引起水肿。钠和水的排出与肾小球的滤过和肾小管及集合小管的重吸收功能间平衡密切有关。凡各种原因破坏球-管平衡,就可发生钠水潴留。体内、外液体交换障碍见于:

肾小球滤过钠和水减少 急性弥漫性增生性肾炎时,肾小球炎性渗出物、血管内皮细胞和系膜细胞增生、肿胀,都可使毛细血管腔狭窄和受压,肾血流量减少;慢性硬化性肾炎时,大量肾小球纤维化及玻璃样变而使滤过面积减少;充血性心力衰竭、肾病综合征和肝硬化合并腹水,致使有效循环血量降低等因素均可影响肾小球滤过率(GFR)而使肾小球钠、水排泄减少。此外,血流量减少又可通过压力感受器,引起交感神经-肾上腺髓质兴奋,血管发生收缩,加重 GFR 的下降;交感神经兴奋又使肾小球旁细胞分泌肾素增加,通过肾素-血管紧张素系统,加重血管收缩,肾血流量更少,GFR 更下降,加上醛固酮分泌增多,钠的重吸收增多,引起钠、水潴留。

肾小管和集合小管吸收钠和水增多 可见于:①近端小管:如在心力衰竭患者,因有效循环血量减少和肾缺血,肾小球出球微动脉收缩大于入球微动脉收缩,使肾小球毛细血管内静水压及 GFR 不至于降低太多,以致滤过分数(肾小球 GFR/肾血浆流量)相对增高,滤出更多原尿。由于滤出水分较多,致使肾小管周围毛细血管内胶体渗透压升高及静水压下降,促进近端小管对钠、水的重吸收。②远端小管和集合小管:各种原因引起的有效循环血量减少、血压下降等均可反射性地引起交感神经兴奋和肾素分泌增加,导致肾素-血管紧张素系统活动增强和醛固酮分泌增高,这可见于因肝硬化或肝严重淤血而致肝细胞受损,使对醛固酮灭活作用降低。醛固酮有促进远端小管和集合小管对钠的重吸收,使血钠浓度升高以及血浆晶体渗透压增高,继而刺激丘脑下部渗透压感受器,促进神经垂体释放抗利尿激素(ADH),后者可促进远端小管和集合小管对水的重吸收,从而引起钠、水在体内潴留。③肾小管髓襻:在有效循环血量减少等情况下,肾皮质肾单位血流量明显减少,而髓旁肾单位血流量明显增多,使更多的钠、水被重吸收。④心钠素分泌减少:心钠素又称心房利钠肽,由心房分泌,其作用为提高肾脏肾小球滤过率以及滤过分数,增加肾皮质血流量,抑制肾小管对钠的重吸收,还可抑制血管紧张素、醛固酮和 ADH 的分泌,从而利水利钠;当分泌减少时,可引起钠、水潴留。⑤激肽和前列腺素活性降低:肾皮质生成缓激肽有对抗血管紧张素Ⅱ的作用,从而扩张肾血管和增加肾血流量。肾髓质产生的前列腺素 PGA_2、PGE_2 等能增加肾皮质血流量和抑制 ADH,从而促进钠、水的排泄,当它们的活性降低时,也会引起钠、水潴留。

水肿发生常是上述各种机制综合作用的结果。不同类型,甚至同一类型不同阶段的水肿,各种机制所起的作用也不尽相同,如心力衰竭引起水肿,就有以上诸机制的共同参与。

钾平衡

钾平衡(potassium balance)是指机体摄入的钾量与排出的钾量相当并维持平衡,以保持体内的正常含钾量。

钾的含量和分布 正常成年人体含钾量为50mmol/kg,其中95%为可交换钾。在总体钾中,98%存在于细胞中,其中肌肉组织占70%,皮肤和皮下组织占10%,其余在脑髓、内脏和血细胞中,钾在脂肪组织中含量极少;总体钾的2%分布在细胞外液中。细胞内、外钾离子可进行缓慢交换,需15h左右才能达到平衡。因此,临床上对缺钾患者进行补钾治疗不能操之过急,须多次补钾才能纠正低钾。

细胞内液钾浓度高达150—160mmol/L,其中一部分与蛋白质结合,另一部分与糖原或磷酸盐结合。细胞外液钾浓度为3.5—5.5mmol/L,两者相差25—30倍,维持这种分布差异主要依靠细胞膜上钠泵功能。细胞钠泵行使功能需消耗 ATP,因此,凡影响 ATP 生成的因素,都可影响钾由细胞外进入细胞内。

调节细胞内、外钾分布的因素有如下几种:①酸碱平衡改变:酸中毒促进 H^+ 进入细胞内和 K^+ 自细胞内逸出而增高血钾浓度;碱中毒时则相反,细胞内 H^+ 逸出细胞和细胞外 K^+ 进入细胞而降低血钾浓度。一般 pH 每改变0.1u,血钾改变0.6mmol/L。②胰岛激素:包括胰岛素和高血糖素。胰岛素促进葡萄糖进入细胞内合成糖原,每合成1g糖原,需耗钾0.15mmol。胰岛素还可刺激细胞膜钠泵及增加细胞膜极化,这些都可增加钾向细胞内移入;高血糖素促进糖原分解,增加钾自细胞内向细胞外释放。已发现高血钾刺激胰岛素分泌,胰岛素增加细胞摄钾而降低血钾。③儿茶酚胺:包括β肾上腺素能激动剂和α肾上腺素能激动剂。β肾上腺能激动剂通过激活依赖 cAMP 的钠泵而增加细胞对钾的摄取;与此相反,α肾上腺素能激动剂可促进细胞释放钾。④醛固酮:它能增强细胞膜对 K^+ 的通透性,加强细胞释放钾。⑤渗透压:细胞外液渗透压每升

高 10mmol/kg·H_2O，可升高血钾 0.6mmol/L，其机制可能是引起细胞内脱水，使细胞内[K^+]升高而逸出。低渗对血钾无明显影响。

钾的来源和排出 人体钾的来源全靠食物供给。所有天然动、植物食品都含有钾盐，肉类、蔬菜和水果中含钾都很丰富。人体摄钾量约为 50—100mmol/d 或 3—6g/d，足够生理需要(2—4g/d)。成人一般摄入钾 20—30mmol/d 就可维持体内钾平衡。摄入钾的 90%由小肠吸收，故在吸收不良时可有缺钾；未吸收的 10%(5—15mmol/d)由粪便排出。当肾排钾减少时，粪便排钾可增加(20mmol/d)。在病理情况下，由腹泻而丢失粪便钾可为正常的 10—20 倍。人体排钾的主要途径为肾脏，约 90%的钾由尿排出，一般排钾 50mmol/d，排出量随钾的摄入多少而增减(10—700mmol/d)。但当给予低钾或无钾饮食时，在开始 2 周内仍有 30—50mmol/d 的钾自尿排出，2 周后尿钾才减少为 5—10mmol/d。皮肤排钾甚少，汗液中含钾 9mmol/L，人体由汗排出钾 5mmol/d，大量出汗不及时补钾，可产生低钾血症。

肾小球滤过的钾中 85%—90%在肾近端小管重吸收，钾通过离子交换又在肾远端小管被分泌，排出的钾约占滤过钾的 10%—20%。肾脏排钾取决于下列诸因素：①肾小球滤过率的降低会影响体内钾的排出，故少尿患者常有高血钾。②远端小管中钠离子增多时，可和肾小管细胞分泌的钾交换而加速排钾；反之亦然。③远端小管中不易吸收的阴离子会增加小管腔内的负电荷，加强远端小管泌钾。④醛固酮刺激肾小管细胞膜上钠泵及增加管腔膜对钠的通透性，从而加强钾的排出；肾上腺糖皮质激素主要作用于肾集合小管而加强钾的排泌。另外，它也通过增加肾小球滤过率而增加至远端小管的原尿流量而起促进排钾的作用。⑤酸中毒时肾小管细胞泌 H^+增加，因 Na^+-H^+交换增加，Na^+-K^+交换减少而泌 K^+减少；碱中毒时则相反，而泌 K^+增加。⑥儿茶酚胺通过 β 受体激活 cAMP 产生而增加尿钾排出，其作用部位在肾皮质的集合小管内。⑦最近发现，抗利尿激素可直接作用于肾远端小管而加速钾的排出。

总之，体内钾平衡依赖饮食摄钾与肾脏和胃肠排钾间的平衡，以及细胞内钾与细胞外钾之间的平衡。

钾的生理功能 钾是人体内，特别是细胞内的主要阳离子，其生理功能主要有：①参与细胞的新陈代谢。其中包括维持多种主要酶如三羧酸循环中的磷酸化酶等的活性。糖原和蛋白质合成时伴有一定量的钾进入细胞内。机体缺钾时，一些重要代谢酶如丙酮酸激酶活性受抑制，影响糖的分解代谢，ATP 的产生就会减少。②调节细胞内、外渗透压和酸碱平衡。细胞内的钾一部分与糖原、蛋白质和磷酸根相结合，一部分呈游离状态而维持细胞正常渗透压。钾离子又可通过细胞膜和细胞外液 H^+、Na^+离子交换，调节机体的酸碱平衡。③维持神经肌肉和心脏的正常应激性。神经、肌肉及心脏的应激性与细胞膜的静息膜电位密切有关，而细胞膜电位又取决于细胞内、外钾浓度的梯度。实验证明，神经肌肉应激性与血清钾浓度呈正相关，心脏应激性与血清钾浓度呈负相关。

低血钾

低血钾（hypokalemia）是指体内血清钾浓度低于 3.5mmol/L，严重时血清钾可低至 2mmol/L 以下。理论上血清钾浓度只能反映体内细胞外液的钾浓度，而不能反映体内总钾量，但是通常血清钾降低时细胞内一般也有缺钾。

病因和发病机制 包括：

钾摄入不足 这是低血钾最常见的原因。多见于禁食、厌食、吞咽困难等情况，及消化道梗阻或昏迷患者，或长期依赖静脉输入不含钾盐的液体而肾脏排钾又正常者，若超过 3—4d，就可出现低钾血症。

钾排出过多 见于消化道失钾和肾脏失钾。

(1) 消化道失钾：消化液的钾浓度约为血钾的 2—4 倍，故频繁呕吐、腹泻、胃肠减压吸引、手术后瘘管引流或经常使用导泻剂等，都可使消化液中钾大量丧失而导致低血钾。临床上吸收不良综合征和小儿中毒性消化不良等疾病常伴有钾摄入不足及消化液失钾，故常发生低钾血症。

(2) 肾脏失钾：利尿剂使用、肾小管功能障碍或醛固酮分泌增多都可使肾脏排钾增加。因为：①利尿剂中高效髓襻性利尿剂(呋塞米和依他尼酸等)或中效利尿剂(噻嗪类)抑制髓襻对 Na^+和 Cl^-的重吸收，使远端小管内 Na^+含量增加，因 Na^+-K^+交换增加而排 K^+增多。渗透性利尿剂甘露醇等，能使远端小管内液流量增多、流速加快，尿钾排出也增多。因此在临床上长期使用上述利尿剂，须防止低钾血症。②肾上腺皮质激素，特别是盐皮质激素有促进远端小管排钾的作用，所以临床上长期或大量使用此类激素或促肾上腺皮质激素(ACTH)如不注意补钾可产生低钾血症。此外，因肾上腺增生或腺瘤而产生库欣(Cushing)综合征的患者因肾上腺皮质激素分泌增加也可产生低钾血症。③大剂量使用青霉素钠盐、阿莫西林、庆大霉素、多粘菌素 B、两性霉素 B 等抗生素，也可引起低钾血症。这些抗生素从肾小球滤过进入远端小管后，成为一种不易吸收的阴离子，增加肾小管腔内的负电荷而使肾小管排钾增多而失钾。④远端型肾小管性酸中毒时，由于远端小管泌 H^+障碍，使 Na^+-K^+交换增加，尿钾排出增多。近端型肾小管性酸中毒时，由于近端小管对 HCO_3^- 重吸收障碍，较多的 HCO_3^- 进入远端小管而增加管内的负电荷，也可使尿钾排出增多。此外，

有些肾盂肾炎因肾间质及髓质损害严重，也可使肾小管易失钾而导致失钾性肾炎。⑤原发性或继发性醛固酮增多症，都由于醛固酮分泌增多，加速肾脏排钾而导致低血钾。⑥巴特尔(Batter)综合征，由于肾小球旁细胞肥大增生，有肾素、血管紧张素及醛固酮分泌增多，患者常有低钾血症和代谢性碱中毒。

钾由细胞外转入细胞内　由此类原因引起的低钾血症，其特点是血钾降低而总体钾不低，故又称转移性低钾血症。常见原因有如下几种：①应用胰岛素促使大量血糖进入细胞合成糖原，同时也促进蛋白质合成，血钾随之进入细胞内。因此在应用胰岛素和葡萄糖治疗糖尿病时，应同时补充一定量的钾以预防低钾血症。②碱中毒时血液 pH 降低，细胞内 H^+ 代偿性地进入细胞外液，同时细胞外液中 K^+ 进入细胞内，以维持电化学平衡；同时，肾脏远端小管中 $Na^+ - H^+$ 交换减少，$Na^+ - K^+$ 交换增加，以上原为碱中毒时机体代偿调节机制，但可导致低钾血症。一般血液 pH 每升高 0.1u，血清钾下降 0.6mmol/L。因此，临床上碱中毒和低钾血症间存在着因果关系。③家族性周期性麻痹症：此病以四肢躯干肌肉出现发作性弛缓性麻痹为特征。发作时，血清钾浓度突然降低，可能通过异常的肌细胞膜进入肌细胞内，患者出现一时性肢体瘫痪。④低血钾性软病：此病的发生与食用粗制棉籽油有关，后者含棉酚，发病时血钾降低而尿钾排出量并不增加，因此可能低血钾系部分钾从细胞外移入细胞内所致，也有人认为是由于细胞内钾弥散入细胞外较正常减少所致。另外食用未炼制的井盐、服用过多的氯化钡、碳酸钡等可溶性钡盐也可发生本病，其发病可能与钾从细胞内流出的孔道被钡特异阻断有关。

对机体的影响　低血钾对机体的影响不仅取决于血钾降低的程度，更重要的是取决于血钾降低的速度和持续时间。低血钾对机体的主要影响是神经肌肉、心脏功能和酸碱平衡紊乱。

对神经肌肉的影响　产生神经肌肉症状是低血钾的突出表现。一般血清钾低于 3mmol/L 时，即可出现肌肉无力；低于 2.5mmol/L 时，除脑神经支配的头部肌肉外，其他部位肌群均可受累，尤以四肢肌肉为甚，如举腿无力，不能站立；当呼吸肌受累时，可因呼吸肌麻痹而产生呼吸功能不全。此外，还可出现肌痛及肌纤维萎缩；神经系统症状表现为嗜睡、定向障碍和精神错乱等，脑电图可见弥漫性慢波型。急性低钾血症出现上述的神经肌肉兴奋性降低是由于神经肌肉静息膜电位增加，造成静息电位与阈电位间差值增大，于是神经肌肉处于超极化阻滞状态。由于去极化不易，正常动作电位不易形成，引起肌肉无力，甚至发展为弛缓性瘫痪；此外，钾又是细胞内多种酶类如丙酮酸激酶的激活剂，细胞内缺钾可影响 ATP 的供应，也会导致肌收缩力下降。慢性低钾血症时，由于低钾血症发生缓慢，钾可从细胞内移入细胞外进行补充，故静息膜电位变化可不大，神经肌肉兴奋性降低不显。但慢性缺钾可出现感觉异常和周身疼痛，这是由于细胞内缺钾，使细胞代谢发生障碍，病理形态发现有肌细胞肿胀、横纹肌萎缩和灶性坏死等。

对心血管系统的影响　低血钾对心脏的兴奋性、传导性、自律性和收缩性均产生影响，并也影响血管的舒缩状态：①心肌兴奋性增高：低钾血症时，心肌细胞膜对 K^+ 的通透性降低，即使此时细胞内外 K^+ 的浓度相差很大，膜静息电位也会降低(负值减小)。这样，由于膜电位与阈电位差值减小，所需引起兴奋阈刺激减少而致心肌兴奋性增高。②心肌传导性降低：低钾血症时，因心肌静息膜电位减小，膜钠通道开放减弱，动作电位 0 期去极的速度减慢和幅度变小，因而心肌兴奋扩散减慢，使心肌传导性降低以至引起传导阻滞。③心肌自律性增加：低钾血症时，心肌细胞膜电导降低，故快反应自律组织(心房和心室内传导组织)在舒张期时 K^+ 外流减慢而持续性 Na^+ 内流加速，因此自动去极化速度加快，心肌自律性升高。④心肌收缩性增强：细胞外液[K^+]降低对 Ca^{2+} 内流的抑制作用减弱，使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增高，兴奋-收缩耦联反应增强，心肌收缩性增强。但在严重慢性缺钾时，由于心肌细胞因缺钾而发生代谢障碍，心肌细胞可因变性、坏死而使心肌收缩力明显减弱。⑤心电图变化：由于心室肌传导性降低，QRS 波增宽；由于 Ca^{2+} 内流加速而复极化第 2 期缩短，S－T 段压低；由于 K^+ 外流减慢而复极化第 3 期延长，T 波低平，甚至其后出现 U 波。⑥血管紧张性降低，因外周血管阻力减小而可出现低血压。

对消化系统的影响　低血钾时，消化道平滑肌张力降低，胃肠蠕动减弱，消化吸收功能减退，出现肠鸣音减弱或消失、腹胀和便秘，严重时可发生麻痹性肠梗阻。

对泌尿系统的影响　慢性缺钾时，肾脏的主要变化是尿浓缩功能减退，出现多尿、低比重尿，及由此而产生烦渴和多饮。这些变化可能和肾小管对抗利尿激素(ADH)反应降低和肾浓缩功能减退有关。光镜下可见肾小管上皮细胞线粒体肿胀、肾小管周围基膜增厚和不规则。严重缺钾时，肾小管上皮细胞呈空泡变性以至坏死。

对中枢神经系统的影响　轻度低血钾常表现为淡漠、倦怠或精神委靡；重者有反应迟钝、定向力减退、嗜睡、甚至昏迷，上述症状的发生与下列因素有关：①神经细胞膜静息膜电位增加，细胞兴奋性降低。②神经细胞代谢发生障碍，使 ATP 产生减少。③Na^+，K^+－ATP 酶活性降低，使细胞膜离子转运发生紊乱。

对酸碱平衡的影响　低血钾常产生低钾性碱中毒，这是由于低血钾时，细胞内 K^+ 移至细胞外，同时细胞外 H^+ 移入细胞内，以及肾小管内 Na^+-K^+ 交换减

少而 Na^+-H^+ 交换增加。此时尿呈酸性，是谓反常性酸性尿。低钾性碱中毒多见于长期使用排钾性利尿剂和肾上腺皮质激素分泌或应用过多等情况。

高血钾

当体内血清钾浓度超过 5.5mmol/L，称为高血钾(hyperkalemia)。同低血钾，血清钾浓度的变化与细胞内钾含量及机体总钾量变化并不一定平行。高钾血症常属急症，应及早发现和及时治疗，如处理不当可危及生命。

病因和发病机制 包括：

肾脏排钾减少 这是高血钾最常见的原因，见于：①肾功能衰竭：在急性肾功能衰竭少尿期，血钾可以 0.7mmol/d 的速度上升。慢性肾功能衰竭晚期当肾小球滤过率低于 15ml/min 时出现少尿，同时也发生高钾血症。②肾上腺皮质功能不全：见于艾迪生病(Addison病)，由于醛固酮分泌减少或缺乏，使远端小管重吸收钠和分泌钾都减少，引起低血钠和高血钾。③应用潴钾性利尿剂：利尿剂螺内酯(安体舒通)的化学结构与醛固酮类似，可与醛固酮发生竞争性对抗作用，螺内酯还可降低远端小管细胞膜对 Na^+ 的通透性而减少 K^+ 的分泌。氨苯蝶啶具有抑制远端小管对 Na^+ 重吸收和 K^+ 排泌的作用，因此大剂量或长期应用以上利尿剂可产生高血钾。

钾的输入过多 当肾功能未受损害时口服一定量钾盐不会引起高血钾。但静脉输入钾盐过速或过多，即使肾功能正常，也会引起高血钾。大量输入库血时，由于库血内血钾高达 1.5mmol/L，因此也可引起高血钾。

钾从细胞内转移到细胞外 见于下列几种情况：①大量溶血或组织坏死：大量溶血使红细胞内钾大量快速释放入血；严重创伤如挤压伤时，肌组织释出大量钾。一般含 1g 氮的蛋白质分解时，约释放 K^+ 2.7—3.0mmol。白血病、淋巴瘤等恶性肿瘤在施行化疗后，肿瘤细胞大量崩解也可释出大量的钾。以上如同时存在肾功能不全，易导致高钾血症。②酸中毒：酸中毒时，细胞外液 H^+ 代偿性地向细胞内转移，而细胞内的 K^+ 则同时进入细胞外；此外，肾小管上皮细胞与管腔中原尿 Na^+-H^+ 交换增加，Na^+-K^+ 交换减少，使尿排 K^+ 减少。③组织缺氧：细胞缺氧时 ATP 产生不足，使细胞膜钠泵功能产生障碍，致使细胞内 Na^+ 增加和细胞外液中 K^+ 增高。④高钾性周期性麻痹：周期性麻痹中以低钾性为多见，高钾性较少见。后者是一种常染色体显性遗传性疾病，发作时出现肌麻痹及肌痛，伴血钾升高，同时肌细胞内钾贮存量降低，此症常因过劳、受寒或摄入过多钾而诱发。

对机体的影响 高血钾主要影响机体神经肌肉和心脏功能，特别对心脏的影响可使其成为死亡原因。高血钾症状的严重程度与血钾增高的程度和速度密切相关，但与细胞内钾含量关系不大。

对神经肌肉的影响 呈现先兴奋后抑制的双相变化。血钾轻度增高时，由于细胞内、外钾浓度差减小，细胞内 K^+ 外流减少，细胞静息膜电位降低而接近阈电位，神经肌肉兴奋性增高，同时高血钾对末梢神经感受器也有一定作用，可致肌肉轻度震颤、手足感觉异常；重度高血钾时，静息膜电位进一步减小，接近于阈电位，此时依赖电位差的膜钠通道失活，Na^+ 不易进入细胞形成动作电位，神经肌肉兴奋性降低，出现四肢无力、腱反射减弱或消失，甚至发生四肢肌肉软瘫和呼吸肌麻痹，此时症状难与低血钾症状区别。慢性高血钾时，由于细胞内、外钾浓度差经过代偿而变化不大，一般甚少出现明显的神经肌肉症状。

对心脏的影响 高血钾引起心肌细胞静息膜电位和膜通透性的改变，使心肌兴奋性、传导性、自律性和收缩性都发生异常：①心肌兴奋性先升高后降低：急性高血钾时，轻度高血钾(6—7mmol/L)使细胞膜内、外的钾浓度差减小，钾外流形成的静息膜电位也随着减小，与阈电位的差值变小，心肌兴奋性呈增高；当重度高血钾($>$7mmol/L)时，由于静息膜电位过小，钠内流的电位梯度不足，不易形成动作电位，心肌兴奋性降低以至消失，心脏可出现停搏。因此，高血钾时心脏的兴奋性随着血钾升高而出现先升高后降低的双相变化。②心肌传导性的降低：高血钾时膜电位减小，使钠内流不足，造成动作电位的 0 期去极化幅度和速度降低，兴奋的扩散减慢而心肌传导性降低，因此，在心房内、房室间或心室内均可发生传导阻滞。③心肌自律性降低：高血钾时心肌细胞膜对钾离子的通透性增强，因此 K^+ 外流加速而 Na^+ 内流相对减慢，因去极化减慢，自律性降低。④心肌收缩性降低：当细胞外钾浓度增高时，钾对钙的竞争性抑制作用增强，Ca^{2+} 内流减少，使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度降低，由于兴奋－收缩耦联减弱，导致心肌收缩性降低。⑤心电图变化：由于高血钾使心肌细胞对钾的通透性增加，因而动作电位第 3 期复极化加速；心电图上出现高尖而基底较狭的呈帐篷状的 T 波；由于高血钾抑制心房肌，P 波可消失；由于静息膜电位降低及动作电位 0 期上升速度减慢和幅度变小，去极化波通过心室肌的时间延长，出现宽而异常的 QRS 波群。

对酸碱平衡的影响 高血钾时，细胞外液 K^+ 代偿性地转移入细胞内，同时细胞内 H^+ 移至细胞外；由于细胞内 H^+ 降低，肾脏远端小管中 Na^+-K^+ 交换加强而 Na^+-H^+ 交换减少，以上产生高钾性酸中毒。此时由于尿液中 H^+ 减少，尿 pH $>$ 6，称为反常性碱性尿。

镁平衡

镁平衡(magnesium balance)是指机体摄入的镁量与排出的镁量相当,并维持动态的平衡,以保持体内的正常含镁量。

镁的含量及分布 成人体内镁总量为21—28g或10.5—14.0mmol/kg,其中60%沉积于骨骼内,20%分布于肌肉内,其余20%分布在肝脏、肾脏和脑等全身各组织中。镁在体内分布和钾相似,在细胞内含量较多,仅次于钾,约13mmol/L,大部分集中在细胞微粒体、线粒体及质膜内,少部分呈游离状态。镁在细胞外液中的含量仅占镁总量的1%。正常血清镁含量为0.75—1.25mmol/L,其中20%与血浆蛋白结合,80%呈游离状态。

镁的摄入和排出 镁普遍存在于天然动物性和植物性食物中,其中以肉类、海产品、蔬菜、水果内含量最为丰富。正常人体需镁量为0.15—0.20mmol/kg,足够人体生理需要。食物中的镁约有30%—40%被肠道吸收,主要吸收部位在小肠。一般认为镁和钙在肠道内吸收系通过同一吸收通道,故两者有竞争作用,当食物中钙含量过多时,抑制肠道对镁的吸收。甲状旁腺素和维生素D促进肠道吸收镁;降钙素、醛固酮、脂肪、磷酸盐会减少小肠对镁的吸收。

成人排镁5mmol/d。镁和钙相似,主要经肾脏排出,由肾小球滤过的镁约60%在肾小管襻部被重吸收。肾脏排镁的肾阈为0.65—0.85mmol/L,接近正常血镁浓度。当镁摄入增多时,肾脏排镁增加;当镁摄入不足时,肾脏排镁减少,故肾脏是维持镁平衡的主要器官。肾脏排镁受多种因素的调节,高血钙、甲状腺素、降钙素、醛固酮、钠负荷及利尿剂均可降低肾小管重吸收镁,使尿镁排出增多;甲状旁腺素、体液减少能减少尿镁排出。肾小管无分泌镁的作用。

镁的生理功能 镁是体内主要阳离子之一。其主要生理功能:①镁是细胞内多种酶的激活剂,一些参与蛋白质和核酸代谢、乙酰胆碱合成和分解的酶、磷酸酶、腺苷酸环化酶和ATP酶等,以及各种有磷酸基团参与代谢的酶促反应,均有镁参与。②参与维持神经、肌肉和心血管的兴奋性,镁对神经系统、平滑肌和心肌具有抑制作用。③构成骨盐,通常以碳酸镁和磷酸镁成分存在于骨盐的羟基磷灰石中。

低血镁

血清镁含量低于0.75mmol/L(1.5mEq/L)称为低血镁(hypomagnesemia)。

低血镁原因 常由下列原因造成:①镁摄入不足:如长期禁食、厌食、静脉营养或大量输液时未给予补充镁。②消化道排出镁过多或吸收障碍:前者常见于严重呕吐、腹泻、肠瘘、胆瘘和吸收不良综合征等,后者常发生于脂肪泻和小肠病变或全部小肠切除等。③肾脏排出镁过多:如呋塞米(速尿)和依他尼酸(利尿酸)等利尿剂应用过多使肾小管襻部重吸收镁减少,尿镁排出过多;内分泌疾患如甲状旁腺功能减退、甲状腺功能亢进、醛固酮分泌过多,都可使肾脏排镁增多;高钙血症使原尿中钙浓度过高,抑制肾小管对镁的重吸收;某些抗生素(如氨基糖甙类抗生素)、紫霉素和顺铂、乙醇都可抑制肾小管对镁的重吸收。④镁转移入细胞内:大剂量胰岛素治疗糖尿病能使镁由细胞外液转入细胞内,甲状旁腺素减少(如甲状旁腺被切除)加速镁在骨内沉积,且伴有镁在肠内吸收减少。

低血镁对机体的影响 主要表现有:①对神经肌肉的影响:减弱镁对运动神经末梢与肌接头处释放的乙酰胆碱的抑制作用,造成神经肌肉兴奋性增高,表现为反射亢进、肌肉震颤、咀嚼肌强烈收缩、腕或趾痉挛,甚至发生手足搐搦。神经系统表现为易激动、失眠、精细动作困难,严重病例可出现谵妄、惊厥和癫痫。②对心血管的影响:减弱镁对心肌和小血管平滑肌的抑制作用,使心血管系统的兴奋性增高,出现心动过速、期外收缩等心律失常,外周小血管和冠状血管收缩而使血压升高及心肌缺血。③对其他电解质的影响:低镁血症常伴低钙血症和低钾血症,这是由于低镁血症时,需Mg^{2+}激活的甲状旁腺腺体细胞膜上腺苷酸环化酶不易激活而导致甲状旁腺素释放减少,使肾对Ca^{2+}重吸收减少,产生低钙血症。缺镁能使肾小管细胞Na^+,K^+-ATP酶不易激活,使肾脏保钾功能减弱,尿钾排出增多而产生低钾血症。

高血镁

血清镁浓度超过1.25mmol/L(2.5mEq/L)称为高血镁(hypermagnesemia)。

高血镁原因 最常见的原因为:①肾排镁减少,如见于急性或慢性肾功能衰竭引起少尿或无尿、严重脱水等;甲状腺功能减退时,使甲状腺素抑制肾小管重吸收镁的作用减弱;肾上腺皮质功能减退时,醛固酮分泌减少,抑制肾小管重吸收镁的作用也减弱,都使尿镁排出减少而引起血镁增高。②细胞内镁转移到细胞外液,见于重度糖尿病患者,因胰岛素分泌不足,使大量镁自细胞内转移到细胞外液。③治疗低血镁时过多和过快地静脉输入硫酸镁溶液。

高血镁对机体的影响 主要表现有:①对神经肌肉的影响:当血清镁为3mmol/L时能使神经肌肉接头处释放乙酰胆碱减少,出现肌肉软弱无力、腱反射减弱,以至肌肉麻痹,严重者可出现倦怠、嗜睡以至昏迷;当血清镁为1.5—2.5mmol/L时,可出现恶心呕吐;血

清镁超过 4mmol /L 时，膝反射等深腱反射消失；超过 5mmol/L 时可发生肌肉麻痹、呼吸麻痹及昏迷。②对心血管的影响：镁对心血管具有抑制作用，高血镁时表现为心动徐缓，严重时可发生传导阻滞，如血清镁高达 7.5mmol/L 时则出现心搏停止。③血清镁的升高还可抑制外周血管和血管运动中枢，致使外周血管扩张，血压降低。心电图显示 Q－T 间期延长等。

钙平衡

钙平衡(calcium balance)是指机体摄入的钙量与排出的钙量相当并维持动态平衡，以保持体内的正常含钙量。

钙的含量和分布 成人体内钙总量约700—1300g，约占总体重的1.5%—2.2%。体内钙约99%以骨盐形式存在于骨骼及牙齿内，其余 1%分布在细胞外液及软组织中，但这部分极为重要。细胞外液含钙约 1g，其中仅 350mg 存在于血浆中。正常血清钙浓度为 2.25—2.75mmol/L(9—11mg/dl)。血清钙总量的 50%呈离子状态，称为游离钙；另有约 40%与血浆蛋白结合(每 1g 白蛋白可结合 0.8mg Ca^{2+}，每 1g 球蛋白可结合 0.16mg Ca^{2+})，称为结合钙；其余 10%的钙则与有机阴离子如柠檬酸盐和氨基酸形成复合物，称为复合钙。以上游离钙和复合钙可通过血管壁逸出，故又称为扩散性钙，而结合钙不能从血管内移出，故称为非扩散性钙。血清钙为游离钙、复合钙和结合钙的总和。血清钙的浓度可受血浆蛋白浓度影响。

结合钙和游离钙在血中的比例受血液 pH 的影响：当血 pH 下降时，结合钙在血钙中所占比例减少而游离钙在血钙中所占比例增加；相反，当血 pH 升高时，结合钙在血钙中所占比例增高，游离钙在血钙中比例减少。

人体各种组织细胞内钙含量不尽相同，约在 1.3—1.5mmol/L 间。大部分细胞内钙与一些细胞成分结合，只有极少量的钙以离子形式存在。细胞间钙的扩散取决于钙转运能力和细胞膜、线粒体膜和微粒体膜三者钙泵系统的作用。

钙的摄入和排出 体内钙主要来自食物，食物中钙含量以乳类、蛋类和大豆等为最高。成人约需钙 0.60—1.0g/d，妊娠期、哺乳期妇女和儿童每日需钙较多，约为 1.0—1.5g/d。食物中的钙主要在酸度较高的十二指肠和空肠内吸收，吸收率约为 25%—70%左右。很多因素可影响肠道中钙的吸收，如食物中钙和磷的比例、消化液的酸碱度和某些内分泌激素等。食物中若含有过多的碱性磷酸盐或草酸盐，可在肠内与钙生成不溶性钙盐而减少钙的吸收；在酸性溶液中食物中钙易吸收。1α,25－二羟维生素 D_3 是肠吸收钙的促进激素，它通过加速肠粘膜内钙结合蛋白合成，加速钙的转运；此外，甲状旁腺素通过增加 1α,25－二羟维生素 D_3 的合成而间接促进肠钙吸收。降钙素和肾上腺糖皮质激素的作用与以上相反，可减少肠道中钙吸收。从肠道吸收的钙先进入血液循环，然后一部分进入骨内形成骨盐，另一部分进入软组织内，其余排出体外。钙主要从粪便和尿中排出，正常人排出的钙中 80%由粪便排出，其余 20%由尿排出，肾脏为调节钙排出的主要器官，成人每日经肾小球滤过的钙约 10g，在甲状旁腺素和活性维生素 D_3 作用下，其中 98.5%可被肾小管重吸收，故甲状旁腺素是保留体内钙的主要激素。

血钙浓度的调节 正常情况下，血钙浓度维持在 2.25—2.75mmol/L(9—11mg/dl)。其中，血游离钙(mg/dl)＝总血钙浓度(mg/dl)－(0.8mg/dl × 血浆白蛋白 g 数/dl)，mg/dl 换算成 mmol/L，需乘以系数 0.25。一般血游离钙浓度为 1.0—1.25mmol/L(4.0—5.0mg/dl)。调节血钙浓度的体液因素有甲状旁腺素(PTH)、降钙素和 1α,25－二羟维生素 D_3。

(1) 甲状旁腺素(PTH)：是调节血钙浓度的主要激素。甲状旁腺素使肾小管对钙的重吸收增加，它对肾小管重吸收钙的促进作用和它对骨和肠中的作用不同，不需要 1α,25－二羟维生素 D_3 参与。甲状旁腺素对肾脏的另一作用是激活肾脏的 1α－羟化酶，使 25－羟维生素 D_3 在肾内转变为活性更强的 1α,25－二羟维生素 D_3，促进肠钙的吸收；甲状旁腺素也作用于骨细胞及破骨细胞，促进此类细胞的成熟，并通过细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，作为第二信使促进骨盐的溶解，使骨钙释人细胞外液。所以，甲状旁腺素有维持血钙生理浓度及防止低血钙的作用。

(2) 1α,25－二羟维生素 D_3[1α,25－$(OH)_2D_3$]：它在肾皮质和肝脏中合成，作用的靶组织是小肠、肾脏和骨骼。通过诱导合成小肠粘膜细胞上的 1α,25－$(OH)_2D_3$ 的受体蛋白(钙结合蛋白)等促进小肠吸收钙；对肾的作用为促进肾小管对钙的重吸收；对骨骼的作用为生理剂量时促进骨盐沉积，大剂量时促进骨盐溶解。

(3) 降钙素(CT)：降钙素主要由甲状腺滤泡旁细胞分泌，人类甲状旁腺也可分泌降钙素。正常情况下，降钙素的作用和甲状旁腺素的作用相反，为降低血钙和防止血钙过高。降钙素的作用方式也与甲状旁腺素作用方式相仿，系通过肠道、肾脏和骨骼三个靶组织而实现。生理浓度的降钙素对肠道的作用为抑制肠钙的吸收；对肾脏的作用尚未能肯定；对骨骼的作用最为重要，能抑制破骨细胞的生成与活性，减少骨盐溶解，使骨骼释钙减少，故降钙素有防止骨质疏松及发生高钙血症的作用。

在正常情况下，通过甲状旁腺素、活性维生素 D_3 和降钙素三者相互协同或相互拮抗而作用于小肠、肾

和骨骼靶组织,维持血钙浓度于正常范围。上述激素的分泌也受血钙浓度的反馈影响,当血钙浓度增高时,甲状旁腺素和活性维生素 D_3 分泌合成减少,降钙素分泌增多,结果使血钙降低;当血钙浓度降低时,甲状旁腺素和活性维生素 D_3 分泌合成增加,使血钙升高。

钙的生理功能 钙是人体内含量最多的必需元素之一,其主要功能有:①组成人体的骨骼和牙齿,使其质地坚硬,并稳定细胞膜,降低其通透性。②参与血液凝固过程,即参与血小板聚集和纤维蛋白形成,降低毛细血管通透性,防止渗血。③降低神经肌肉的应激性,此系通过维持正常阈电位,使阈电位不降低而防止神经肌肉应激性过高。④参与补体经典途径的激活,而生成活化的 C2。⑤参与肌肉收缩过程,Ca^{2+} 既是触发物质,又能控制肌球蛋白、肌动球蛋白与 ATP 基本反应。⑥参与细胞内代谢及细胞功能的调节,是多种激素作用的重要细胞内信使,如通过与钙调蛋白(calmodulin)的结合可影响肌肉磷酸化酶激酶、肌球蛋白轻链激酶等的作用而调节肌肉的代谢与收缩功能;通过激活依赖 Ca^{2+} 的蛋白激酶(蛋白激酶 C),分别作用于细胞膜、微粒体、线粒体、细胞质和细胞核而促进其代谢活动。⑦参与激素分泌,如皮质类固醇、垂体加压素、促甲状腺素、促肾上腺皮质激素及胰岛素的分泌都需要钙的存在。此外,唾液腺及胰腺的外分泌也与钙有关。

低血钙

血清钙低于 2.25mmol/L(4.5mEq/L,9.0mg/dl)称为低血钙(hypocalcemia)。由于血清钙由游离钙和结合钙两部分组成,两者各约占 50%,在血浆蛋白量正常情况下,低钙血症常提示血清游离钙低于正常;如血浆蛋白量异常,则宜分别测定血清游离钙和血清钙才能诊断低钙血症。

低血钙的原因 实际上也是低血清游离钙的原因,常有下列几种:

甲状旁腺功能减退 常见于甲状腺大部切除时误切甲状旁腺、特发性甲状旁腺功能减退、先天性甲状旁腺和胸腺缺乏症(又称Ⅲ和Ⅳ咽囊综合征)、假性甲状旁腺功能减退症等。由于甲状旁腺素分泌减少,保钙功能降低而引起血钙降低。

维生素 D 缺乏 常见原因有食物中维生素 D 摄入减少或日光照射过少,某些消化道疾病(如阻塞性黄疸、慢性腹泻)影响维生素 D 吸收,或因肾脏疾患或长期服用苯妥英钠致维生素 D 合成障碍。活性维生素 D 的缺乏影响肠对钙的吸收而引起低血钙。

慢性肾功能衰竭 严重肾脏病变使 1α,25-二羟维生素 D_3 合成障碍,减少肠钙吸收;肾小球滤过率降低致血浆磷酸盐水平升高,也减少肠钙的吸收;酸中毒时肾小管重吸收钙也减少;以上都能产生低血钙。

高血磷 促进磷和钙在骨和软组织中的沉积、骨吸收和骨溶解减少,均可致血钙降低。

低蛋白血症 血浆白蛋白减少可降低血中结合钙的浓度,虽游离钙浓度正常,但总血清钙仍降低。

其他 常见于:①急性胰腺炎:胰腺组织坏死释出脂肪酸,与钙结合形成钙皂而消耗钙;炎症刺激高血糖素、促胃液素分泌而增加降钙素分泌,促进骨盐沉着而致低钙血症。②镁缺乏:通过抑制甲状旁腺素分泌,抑制骨对甲状旁腺素的反应而引起血钙降低。③肿瘤骨转移:常见于乳腺癌、前列腺癌等肿瘤,因骨转移而在骨内有钙沉积。④大量输入库血:库血内含有抗凝剂(柠檬酸盐),输入后与血中钙结合而降低血钙。

低血钙对机体的影响 与血钙下降的速度和程度有关。血钙降低最突出表现为因神经肌肉兴奋性增强而出现手足搐搦,其他表现可有:①神经系统症状(癫痫、震颤性麻痹、视神经乳头水肿)以及精神改变(委靡、抑郁、焦虑、精神错乱,以至痴呆)。②骨骼系统症状:骨的矿物质密度可减少;特发性甲状旁腺功能减退者,少骨膜新骨形成;假性甲状旁腺功能减退者,有掌、指、跖骨的缩短,有时还发生纤维性骨炎。③心血管系统症状:心脏呈可逆性扩大,出现心脏传导阻滞,心电图示 Q-T 间期延长。④其他:如毛发缺乏、指甲脆薄、白内障、角膜炎、生长障碍和转移性钙化等。

高血钙

血清钙超过 2.75mmol/L(5.5mEq/L,11mg/dl)称为高血钙(hypercalcemia)。

高血钙的原因 常见原因依次为:

恶性肿瘤 为高钙血症最常见的原因。恶性肿瘤并发高钙血症的发生率为 8.5%—20.0%,其中以骨肿瘤、肺癌和乳腺癌等较多见,其次为肾癌和血液系统肿瘤,如白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。产生机制为:①骨转移性肿瘤所致的骨溶解。②淋巴瘤、肺癌等释出甲状旁腺素样物质。③骨髓瘤等释出激活破骨细胞的因子。④某些肿瘤释出维生素 D 样固醇;肿瘤浸润组织周围的单核细胞、巨噬细胞可产生具有溶骨作用的前列腺素 E(PGE)和细胞因子如白介素和肿瘤坏死因子等。

甲状旁腺功能亢进症 分原发性和继发性两大类。常见的为继发性甲状旁腺功能亢进症,由甲状旁腺瘤引起,其次为甲状旁腺增生或腺癌。原发性甲状旁腺功能亢进症如为家族性的,常伴有多个内分泌腺异常,如伴垂体、胰岛、甲状腺和嗜铬细胞肿瘤。高钙血症的发生是由于甲状旁腺素分泌过多,使体内骨钙动员及肠钙吸收增加所致。

维生素 D 中毒 常见于应用大剂量维生素 D 治

疗甲状旁腺功能减退症。在有些肺结核或肺结节病患者虽应用一般剂量维生素D,但因机体对维生素D的敏感性增加也能产生维生素D中毒。维生素D能增加肠对钙吸收和肾远端小管对原尿中钙的重吸收以及增强骨钙的释放而致高血钙。

甲状腺功能亢进症　约47%甲亢患者有血钙增高,这是因为甲状腺素能加强骨质的溶解及吸收而释出骨钙入血所致。

乳-碱综合征　本病以碱中毒、高钙血症和眼结膜钙沉积三者同时存在为特征,见于因溃疡病而大量应用抗酸剂如碳酸钙治疗,且同时摄入含钙量丰富的牛奶所致。

其他原因　包括:①家族性低磷血症伴高血钙。②肾上腺功能不全时,糖皮质激素分泌不足所致肠钙吸收增加和骨钙释放。③维生素A中毒时,维生素A刺激甲状旁腺素的分泌而产生高血钙。④噻嗪类利尿剂能刺激甲状旁腺素分泌而致血钙升高,且因利尿使血液浓缩也可加重高血钙的发生。

高血钙对机体的影响　常见的有:

消化系统症状　以食欲不振、恶心、呕吐、便秘为最常见,进而可有吞咽困难、肠痉痛。高血钙时胃酸和胃蛋白酶分泌增加,可表现类似溃疡病症状。

泌尿系统症状　进行性高血钙时,首先表现肾浓缩功能下降及多尿,继之可有脱水、无尿,最后因钙化性肾功能不全而发生尿毒症。肾中钙盐沉积首先在集合小管和远端小管,起初限于上皮细胞内或肾小管内,以后细胞脱落形成钙化管型,阻塞肾小管管腔,表现为肾间质钙化,最后发生肾硬化。

神经系统症状　轻度高血钙可能仅表现为记忆力下降、表情淡漠。血清钙超过4mmol/L(16mg/dl)时可出现急性精神错乱、谵妄和木僵,以至昏迷。高血钙时神经肌肉兴奋性降低,肌肉张力下降,腱反射下降或消失,四肢关节因肌张力降低而呈过度伸展。

眼部症状　高血钙时钙与磷酸盐结合成磷酸钙沉着于眼前房、球结膜和角膜,表现为一种白色的微细结晶沉着的带状角膜病,急速发生时,球结膜呈充血、角膜发生混浊,常伴有流泪。

急性高血钙危象　当血钙超过4.5mmol/L(18mg/dl)时,表现为高热、呕吐、严重脱水、精神错乱、循环衰竭以至昏迷,最后可死于循环衰竭或肾功能衰竭。

磷平衡

磷平衡(pohosphorus balance)是指机体磷的摄入与排出能维持动态平衡,以保持体内的正常含磷量。

磷的含量和分布　成人体内磷含量约700g,占体重1%左右。在细胞外液内,其总量只有550mg。在骨及牙齿中的磷与钙以羟磷灰石形式存在。磷也存在于组织细胞中,肌肉细胞含磷占体磷9%。血清中磷主要以磷酸盐形式存在,它含有机磷和无机磷两部分。有机磷占血磷的2/3,以磷酸酯或磷脂形式存在;无机磷占血磷的1/3,无机磷又包括两部分,小部分[约0.198 8mmol/L(0.6mg/dl)]与血浆蛋白结合,大部分[0.904 4mmol/L(2.8mg/dl)]以小分子磷酸盐或离子形式存在。无机磷酸盐有正磷酸盐(PO_4^{3-})、一氢磷酸盐(HPO_4^{2-})和二氢磷酸盐($H_2PO_4^-$)等几种形式。血清磷是指血中无机磷酸盐中的磷含量,成人正常值为1—1.3mmol/L(3—4mg/dl),小儿血清磷较成人为高。

磷的摄入和排出　体内磷来自食物,所有天然食物中均含有磷,其中以肉类、鱼、大米、蛋类和乳类中含量较丰富。由每日饮食摄入的磷约1g,其中约2/3被吸收。食物中有机磷酸酯先经磷酸酶消化,再以$H_2PO_4^-$形式吸收,吸收的主要部位在小肠上段。磷的吸收依赖于Na^+的存在,肠粘膜细胞特异载体结合Na^+及$H_2PO_4^-$后,共同转运入细胞内。食物中钙过多会减少磷的吸收。被吸收的磷约70%经尿排泄,主要受甲状旁腺素的调节,30%从粪排出。磷的需要量在成人约为1.0—1.2g/d,儿童为1.2—1.5g/d,孕妇与乳母需2g/d。

体内磷的调节　体内几种激素和非激素因素影响磷的吸收和排出。1α,25-二羟维生素D_3和甲状旁腺素增加小肠对磷的吸收,甲状腺素、1α,25-二羟维生素D_3、胰岛素和低血磷增加肾小管对磷的重吸收,提高血磷浓度;相反,甲状旁腺素、降钙素和肾上腺糖皮质激素和高血磷能抑制肾小管重吸收磷,使尿磷排出增加,血磷降低。非激素因素中,当肾小球滤过率降至30ml/min以下时,尿磷排出明显减少。

磷的生理功能　磷是体内重要元素之一。磷与脂类结合构成磷脂,进而与蛋白质结合构成细胞膜的组成成分;体内磷参与糖、蛋白质和脂肪的中间代谢,尤其是氧化磷酸化过程;细胞内无机磷刺激糖代谢中己糖激酶和磷酸果糖激酶及氨代谢中谷氨酰胺酶的活性;磷是cAMP和ATP的主要成分;磷构成红细胞内的2,3-双磷酸甘油酸(2,3-BPG),后者对血红蛋白有亲和性,当血液通过组织时,2,3-BPG能促使氧合血红蛋白释放氧,有利于组织获得较多的氧;在细胞线粒体内,磷蛋白是电子传递系统的重要成分;磷还参与细胞DNA、RNA及许多辅酶的构成,调节酶的活性,如调节焦磷酸硫胺素、磷酸吡哆醛、辅酶Ⅰ和辅酶Ⅱ等,它们在物质代谢中都具有重要作用;在白细胞进行吞噬活动时,通过磷酸戊糖途径活性增强,将摄入的氧还原成超氧阴离子(O_2^-)等,氧化和破坏细菌胞膜脂类而起杀菌作用;磷酸盐在血浆内和细胞内组成磷酸盐缓冲系统,参与体内酸碱平衡的调节。

低血磷

血清磷低于 0.8mmol/L(2.5mg/dl)称为低血磷(hypophosphatemia),它可伴或不伴体内磷的减少。

低血磷的原因 主要有以下三方面因素所致:①磷摄取、吸收减少:饥饿、呕吐、吸收不良综合征等影响磷的摄取或吸收而引起低磷血症。临床使用制酸剂如氢氧化铝,可在肠道内与磷结合而减少磷的吸收,长期进行非经口的高营养疗法,因未给磷也可引起医源性低磷血症。②磷向细胞内转移增多:磷是参与细胞内糖原合成的重要元素。当静脉内补充大量葡萄糖而使细胞内糖原合成加速时,可致血磷降低;胰岛素治疗糖尿病酮中毒患者后,糖的利用改善,也可降低血磷;碱中毒时,细胞内 pH 迅速增高,刺激糖酵解,促进磷酸化而消耗磷,也可引起低磷血症。③磷的排泄增加:通常见于应用利尿剂、甲状旁腺素产生过多、低钾血症、低镁血症、维生素 D 缺乏以及各种肾小管疾病患者。家族性低磷血症则是因磷在肠道吸收和肾小管重吸收障碍所致,范可尼(Fanconi)综合征所表现的低钙血症和低磷血症与肾近端小管分泌 H^+ 和重吸收 Ca^{2+} 与磷障碍有关。

低血磷对机体的影响 急性患者的临床表现主要为神志混乱、谵妄、昏迷、低血压、肌溶解、急性心肺功能不全等。慢性患者可有:①神经精神症状:智力下降、记忆力下降、神情淡漠及共济失调。②肌肉、骨骼症状:出现肌痛、关节痛、关节僵硬及骨痛。③血液系统症状:红细胞溶解、白细胞趋化和吞噬作用降低、血小板功能降低及数量减少。④内分泌代谢症状:组织对胰岛素的反应性降低。⑤肾脏症状:出现糖尿、高钙尿。⑥心肺症状:心肌收缩力降低,外周血管对血管活性物质反应性下降,肺活量降低,呼吸浅速。

产生以上表现的基本机制是因细胞内 ATP 严重减少和分解增加所致。ATP 严重减少是因细胞内磷酸盐减少,影响糖酵解过程,如红细胞中糖酵解受影响,则 2,3-双磷酸甘油酸(2,3-BPG)生成减少。由于 2,3-BPG 可促进血红蛋白释放氧,故 2,3-BPG 减少可引起组织缺氧,有氧氧化过程减弱而使 ATP 进一步生成减少。ATP 分解增加是因磷酸盐的缺乏加速腺苷酸(AMP)脱氨基而成为次黄嘌呤核苷酸(即肌苷酸,IMP),AMP 的减少则可影响 ATP 的生成;磷酸盐的缺乏也刺激 5′-核苷酸酶的活性,加强了核苷酸的分解从而影响体内各种细胞功能活动。

高血磷

血清磷高于 1.6mmol/L(5mg/dl)称为高血磷(hyperphosphatemia)。

高血磷的原因 主要有以下三方面:①细胞内磷的过多释放:如见于严重溶血性贫血、横纹肌溶解(挤压综合征等)、恶性肿瘤细胞大量坏死[如伯基特(Burkitt)淋巴瘤、白血病等]或肿瘤经化疗药物治疗而使肿瘤细胞大量破坏,或甲状腺素生成增多(如甲亢)增加骨吸收和肾对磷酸盐的重吸收加强。②磷排泄障碍:发生于肾功能衰竭、甲状腺素分泌减少(如甲状腺功能减退)、生长激素分泌过多(如肢端肥大症)等。③磷摄入过多:常见于含磷酸盐溶液灌肠或导泻,或由静脉过多或过快地输入磷酸盐溶液等。

高血磷对机体的影响 主要是产生低钙血症、急性肾功能衰竭和异位性钙化,后者常见于眼角膜、肺、肾、胃粘膜、胰腺、心脏传导系统和中、小血管壁等。

酸碱平衡

在人体的体液内,酸性物质和碱性物质维持正常的含量和比例,以保持体液酸碱度的相对恒定,称为酸碱平衡(acid-base balance)。体液的酸碱度决定于氢离子(H^+)的浓度,正常血浆内 H^+ 的浓度为 35—45nmol/L,如以 H^+ 浓度的负对数表示,其值为 7.35—7.45,表示体内处于酸碱平衡状态。正常的酸碱度是维持体内细胞正常代谢、功能和结构的重要条件。

体内酸碱物质的来源 有以下两种:

酸性物质的来源 体内糖、脂肪和蛋白质氧化代谢的最终产物是二氧化碳(CO_2)和水(H_2O)。成年人静息时生成的 CO_2 量约为 200ml/min。CO_2 溶解于水生成 H_2CO_3,由于 H_2CO_3 又可分解为 H_2O 和 CO_2,而 CO_2 又可通过呼吸排出,成人 CO_2 排出量约为 15mol/d,所以称 H_2CO_3 为挥发性酸。各种营养物质在体内代谢过程中均能产生一些无机酸和有机酸,如磷脂、磷蛋白和核蛋白分解产生的磷酸,含硫氨基酸如甲硫氨基酸和半胱氨酸等代谢而产生硫酸,嘌呤分解产生尿酸;脂肪酸不完全氧化分解产生 β-羟丁酸、乙酰乙酸,糖代谢过程中产生丙酮酸和乳酸等有机酸,以上这些酸类因不能由肺排出,故称为非挥发性酸或固定酸。此外,酸性物质也可直接从食物和药物中摄入,如服用成酸性的药物如氯化铵、稀盐酸及盐酸精氨酸等。

碱性物质的来源 食物特别是植物性的瓜果、蔬菜中富含碱性有机酸盐,如柠檬酸和苹果酸的钠盐及钾盐等,它们在体内可结合 H^+ 而变成柠檬酸和苹果酸,后者再在细胞内被利用。体内蛋白质在代谢过程中,也可产生碱性物质,如氨基酸脱氨基后所产生的氨(NH_3)能结合 H^+ 而变成 NH_4^+。肾小管细胞分泌 NH_3 可与原尿中的 H^+ 结合成 NH_4^+ 而被排出。

体内酸碱平衡的调节 无论在生理或病理情况下,当细胞外液 pH 发生明显变动时,机体就动员一系列调节系统使其恢复平衡,主要调节系统有以下几种:

血液缓冲系统　血内存在多种由弱酸与其相应的碱性盐组成的缓冲偶(对),其作用是中和碱或酸。主要缓冲偶有如下几种,分别存在于血浆和红细胞内,少量分布于组织液中。

(1) 碳酸氢盐缓冲系统:由 $NaHCO_3$ 和 H_2CO_3 组成,它是血浆内也是体内最主要的缓冲系统,其缓冲量占总缓冲量的2/3。由 Henderson - Hasselbalch 方程式:$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$,其中 pKa 为 H_2CO_3 的解离常数,在38℃下,其值为6.1,体内血浆 $[HCO_3^-]$ 为24mmol/L,$[H_2CO_3]$ 为1.2mmol/L,两者之比为20:1,log 20/1为1.3,因此正常血液pH值=6.1+1.3=7.4。由此表明,在血浆碳酸氢盐缓冲系统中,$[HCO_3^-]$ 与 $[H_2CO_3]$ 两者的比例直接决定了血浆的pH值,前者可自肾排泄,后者可通过肺排出 CO_2,分别进行调节。因此,此缓冲系统的潜在能力较大,使其在体内调节酸碱平衡的作用更显重要。

(2) 血红蛋白缓冲系统:红细胞内未氧合的血红蛋白平时以还原血红蛋白(HHb)和血红蛋白钾盐(KHb)两种形式存在。氧合血红蛋白也以 $HHbO_2$ 和 $KHbO_2$ 这两种形式存在。在红细胞内 $KHbO_2$ 因释放 O_2 而变为KHb,后者与 H_2CO_3 作用而生成HHb和 $KHCO_3$。$KHCO_3$ 离解出的 HCO_3^- 通过与红细胞外 Cl^- 交换而扩散到血浆中,这样既缓冲了红细胞内 H_2CO_3,又增加了血浆中 HCO_3^- 含量。体内代谢产生的92% CO_2 是由血红蛋白缓冲的,因此血红蛋白在缓冲挥发酸上起重要作用。

(3) 血浆蛋白缓冲系统:血浆蛋白质中绝大多数为酸性蛋白质,为弱酸,与部分阳离子如 Na^+ 结合。血浆蛋白缓冲系统以H-蛋白质(酸)和Na-蛋白质(碱性盐)的形式存在,发挥缓冲作用。此系统缓冲能力较小,仅起补充作用。

(4) 磷酸氢盐缓冲系统:此缓冲系统由 NaH_2PO_4 和 Na_2HPO_4 组成,其中 NaH_2PO_4 可视为弱酸,遇碱时能形成 Na_2HPO_4 和 H_2O;Na_2HPO_4 是一种碱性盐,遇酸时,能形成酸性较强的 NaH_2PO_4 和NaCl。此系统在血液内缓冲作用微弱,主要在细胞内发挥作用。

血液缓冲系统虽能快速地调节体内酸碱平衡,但其作用仅限于将酸或碱转化为酸性或碱性较弱的物质,它们仍存留在体内,其继续被有效地缓冲有赖于肺不断地排出 CO_2 和肾脏排出 H^+。

肺的调节作用　体内代谢过程中产生的大量 CO_2 由肺呼出,其呼出 CO_2 的量通过肺呼吸频率和幅度的改变进行调节。延脑的呼吸中枢对血中 CO_2 分压及pH变化非常敏感,当 CO_2 分压升高或pH值下降时,肺通气量增加,较多的 CO_2 排出;反之,则减少 CO_2 排出。主动脉体和颈动脉体的外周化学感受器对缺氧和 CO_2 分压增高也敏感,受刺激后也加强呼吸。正常情况下,呼吸中枢所感受的刺激对呼吸运动的调节作用远较外周化学感受器的调节作用为强。

肾脏的调节作用　在正常膳食条件下,尿排出大量非挥发酸,尿液pH变化在4.4—8.2范围内(一般尿液pH为6.0左右)。肾脏调节体内酸碱平衡主要通过以下三个环节:

(1) 肾近端小管分泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^-:每日从肾小球滤过的 $NaHCO_3$ 约85%-90%在肾近端小管被重吸收。近端小管在重吸收 Na^+ 的同时还分泌 H^+,后者与 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3,分解产生的 CO_2 可进入肾小管细胞,CO_2 在碳酸酐酶催化下再与 H_2O 生成 H_2CO_3,后者在细胞内离解成 H^+ 和 HCO_3^-,HCO_3^- 与重吸收进入的 Na^+ 结合成 $NaHCO_3$,回入血液循环中。上述过程受细胞内pH影响,当细胞内pH降低时,激活细胞内碳酸酐酶,使 HCO_3^- 产生增加;反之,当细胞内pH升高时,碳酸酐酶受抑制,HCO_3^- 生成减少。碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺有抑制碳酸酐酶的作用,如大量应用,通过减少 H^+ 分泌和抑制 HCO_3^- 重吸收而发生代谢性酸中毒;此外,肾远端小管及集合小管也有分泌 H^+ 作用,当原尿进入远端小管后,血浆内 K^+ 和 H^+ 均可与原尿中 Na^+ 交换而被排出。虽然远端小管也可通过 Na^+-H^+ 交换而调节体内的酸碱平衡,但受到 Na^+-K^+ 交换的竞争,体内 K^+ 增多而 Na^+-K^+ 交换增强时会影响 Na^+-H^+ 交换而减少 H^+ 的排出。

(2) 肾小管内缓冲盐的酸化:肾小管上皮通过 Na^+-H^+ 交换而泌 H^+,但有其一定的限度。肾小管上皮细胞泌 H^+ 与 Na_2HPO_4 中的 Na^+ 交换生成 NaH_2PO_4,可使更多的 H^+ 被排出。这时肾小管腔中 H^+ 浓度可比管壁细胞内 H^+ 浓度大1 000倍。由此可见,缓冲盐酸化是肾脏泌 H^+ 的另一个重要方式。

(3) 肾远端小管泌铵(NH_4^+):肾远端小管上皮细胞内的谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的作用下生成 NH_3,后者不带电荷,且为脂溶性,易扩散进入肾小管腔与腔内的 H^+ 结合而成铵(NH_4^+),并由尿排出。当血pH降低时,谷氨酰胺酶活性增高,故 H^+ 可以 NH_4^+ 形式排出体外。

细胞的调节作用　体内各组织细胞也是酸碱缓冲池。细胞膜上具有某种逆转运蛋白,其作用在于能将细胞外的 H^+ 与细胞内的 Na^+ 或 K^+ 进行离子交换,以起缓冲作用。上述逆转运能量来自细胞内外的电位差,即细胞内电位低于细胞外。当细胞外液中 H^+ 浓度增高时,H^+ 进入细胞,同时细胞内 K^+ 或 Na^+ 进入细胞外液,以维持电中性;反之,当细胞外液中 H^+ 浓度降低时,H^+ 自细胞内移出,同时 K^+ 或 Na^+ 进入细胞内。以上离子交换缓冲了细胞外液中pH的变动,但同时也改变了血 K^+ 或血 Na^+ 的浓度。由于正常血 K^+ 浓度远较血 Na^+ 浓度为低,因此,细胞内外 H^+ 的

移动常伴发高钾血症或低钾血症。体内细胞如肌细胞、骨细胞和红细胞等均能发挥上述调节作用。在慢性酸中毒过程中，骨骼中磷酸钙盐在酸性环境中可释放钙离子，余下的磷酸根可与H^+结合形成磷酸，后者可被HCO_3^-所缓冲，结果产生骨质疏松或骨质软化。红细胞通过对血内CO_2量的调节而发挥缓冲作用，当血内CO_2增高时，CO_2加速弥散人红细胞，在碳酸酐酶作用下生成H_2CO_2，后者又离解为H^+和HCO_3^-，H^+与Hb结合形成HHb，而HCO_3^-则与血浆Cl^-交换而进入血浆，结果血Cl^-降低，但血HCO_3^-升高；反之，当血内CO_2减少时，红细胞内CO_2进入血浆，与水形成H_2CO_3。后者离解成H^+和HCO_3^-，血浆内HCO_3^-进入红细胞内，而Cl^-进入血浆，结果是血浆HCO_2^-降低而血浆Cl^-升高。

以上四方面的代偿调节在启动快慢和作用强度上存在着差别。血液缓冲系统作用发生最迅速，但不持久；肺对挥发酸的调节作用最大，作用在几分钟内即开始，在30min内达最大值；细胞的缓冲能力虽强，约在3—4h内发挥作用，但常导致血钾等异常改变；肾脏的调节作用发生较缓慢，需几小时后才开始发挥作用，至3—5d才达最大值，因此对急性过程难以奏效，但作用维持时间较长。肾脏在排出非挥发酸和保留体内$NaHCO_3$上具有重要调节作用，因此，肾脏是维持体内酸碱平衡的主要器官。

机体通过以上一系列的代偿调节，如能将$[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$的比值维持在正常范围即$\frac{20}{1}$，则血pH能保持不变。如果机体不能代偿、代偿不全或代偿失效，则导致pH异常变化。

酸碱平衡的常用指标　有下列几种。

pH值　血液的pH决定于血中H^+的浓度。由于血中H^+浓度很低，表达不便，因此用H^+浓度的负对数即pH来表示。正常成年人动脉血pH值为7.35—7.45，平均值为7.40，比静脉血pH略高0.02—0.10。组织液内pH近似于血浆pH，细胞内液的pH比细胞外液pH为低。一般来说，pH低于或高于正常，反映体内存在酸中毒或碱中毒，称血pH低于正常为酸血症，血pH高于正常为碱血症。但pH值正常也不能排除有酸、碱中毒可能，因为有时体内H_2CO_3量已发生异常改变，但两者比例保持不变，故pH可不变，这时发生了代偿性酸、碱中毒；此外，在某些混合型酸碱平衡紊乱时，同时存在一种酸中毒和一种碱中毒，也可使血pH值正常。

二氧化碳分压(pCO_2)　pCO_2是指物理性溶解在血浆中CO_2分子所产生的压力(张力)。动脉血CO_2分压($paCO_2$)的正常范围为4.8—5.9kPa(36—44mmHg)，平均值为5.3kPa(40mmHg)。由于血中CO_2通过肺泡膜弥散很快，因此p_aCO_2与肺泡气中CO_2分压基本相同，故p_aCO_2是反映呼吸性酸碱紊乱的重要指标。

二氧化碳结合力(CO_2CP)　CO_2CP是指血浆HCO_3^-中CO_2的含量，即呈化学结合状态的CO_2量。一般所谓碱储或碱藏常以CO_2CP为代表。正常血浆CO_2CP范围为23—31mmol/L，平均值为27mmol/L。由于每1mmol的CO_2在标准状态下相当于2.2mlCO_2，故CO_2CP如用百分容积表示，则其正常值为50—70vol%，平均值为60vol%。

标准碳酸氢盐(SB)　SB是指血浆在38℃、血红蛋白完全氧合和pCO_2为5.3kPa(40mmHg)条件下测得的血浆HCO_3^-浓度。SB正常值为22—27mmol/L，平均值为24mmol/L。SB因已排除了呼吸因素对它的影响，故为判断代谢性因素影响的指标。

实际碳酸氢盐(AB)　AB是指隔绝空气的血浆标本在实际的温度、pCO_2和血氧饱和度条件下测得的血浆HCO_3^-浓度。在正常人，AB值等于SB值，即22—27mmol/L。AB不同于SB，其值除受代谢因素影响外，还受呼吸因素影响，故AB与SB间的差值反映了呼吸因素对酸碱平衡的影响。如AB > SB，表明体内有CO_2蓄积；反之，如AB < SB，表明体内CO_2过少。

缓冲碱(BB)　BB是指血液中所有具有缓冲作用的阴离子的总量，包括血浆及红细胞内所含的碳酸氢盐、磷酸盐、血浆蛋白和血红蛋白等阴离子。正常值为45—55mmol/L，平均值为50mmol/L。缓冲碱是反映代谢性酸碱紊乱的指标。

碱剩余(BE)　BE是指在38℃、pCO_2 5.3kPa(40mmHg)和100%血氧饱和度的条件下，在体外用酸或碱将1L的全血或血浆滴定至pH值为7.4时所用去的酸或碱的毫摩尔(mmol)数，如需用酸滴定，表示血中碱过多，其值用正值表示；如需用碱滴定，表示血中酸过多，其值用负值表示。正常人的BE范围为-3—+3mmol/L，平均值为0mmol/L。BE也是反映代谢性酸碱紊乱的指标。

阴离子隙(AG)　人血清中主要阳离子为Na^+，占全部阳离子的90%，称为可测定的阳离子，其余为未测定的阳离子(UC)，包括K^+、Ca^{2+}和Mg^{2+}；血清中主要阴离子为Cl^-和HCO_3^-，占全部阴离子的85%，称为可测定的阴离子，余下的为未测定的阴离子(UA)，包括磷酸根、有机酸根和蛋白质。阴离子隙(AG)是指血清中未测定的阴离子(UA)减去未测定的阳离子(UC)的差值。由于血清中阴、阳离子总量相等，而它们又各自包括可测定的和未测定的两部分，因此：

$$[Na^+] + UC = [Cl^-] + [HCO_2^-] + UA$$

即：

$$UA - UC = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]。$$

由于AG = UA - UC，因此，AG可用下式求得：

$$AG = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$$

将血清内有关离子的值代入上式，则AG = 140 -

(104 + 24) = 12mmol/L，其正常范围为 10—14mmol/L。

AG是近年来提出的评价酸碱平衡的重要指标，特别对诊断混合型酸碱紊乱很有用。AG特点为可从已知有关电解质浓度进行计算，从体内剩余未测定的阴离子的量来间接推断体液中存在的酸量。AG升高则肯定体内存在代谢性酸中毒。

近年来，血气分析技术有了很大进展，血气分析仪测定原理为应用 pH 电极和 CO_3 电极直接测出微量血 pH 值和 pCO_2 值，再根据 $pH = pKa + \log[HCO_3^-]/pCO_2 \times 0.03$ 公式，通过微机，计算出 HCO_3^-、AB、BE、BB 等数值，由此诊断酸碱紊乱。许多学者根据以上公式及自身经验，编制了多种酸碱平衡诊断图。图中以 pH、pCO_2 和 HCO_3^- 作为坐标，将测出的有关指标数值定点在坐标图上，观察位于何种区带内，由于区带已标明有酸碱紊乱类型，因此，根据所在区带，再结合病史、体检结果，可快速、正确作出酸碱紊乱的诊断。

酸中毒

由于体内酸性物质增多，动脉血中碳酸氢盐(HCO_3^-)呈原发性降低或动脉血二氧化碳分压($paCO_2$)呈原发性升高，称为酸中毒(acidosis)。酸中毒有两大类，一类为代谢性酸中毒，其特点为 HCO_3^- 原发性降低；另一类为呼吸性酸中毒，其特点为 $paCO_2$ 原发性升高。酸中毒时，机体通过内部调节和代偿，使血 pH 值仍保持正常，称为代偿性酸中毒；如酸中毒较严重或代偿失效，血 pH 值出现降低，称为失代偿性酸中毒。

原因和发病机制　其发生原因可有下列几种：

酸性物质生成过多　主要是酮体(丙酮、β-羟丁酸和乙酰乙酸)或乳酸等生成过多，常见于糖尿病和饥饿等。糖尿病时，因体内胰岛素缺乏，糖代谢紊乱，脂肪被大量分解；饥饿时体内糖原耗尽而动用脂肪，脂肪酸分解产生大量酮体，超过了肝外组织所能氧化的能力，而引起酮症酸中毒。在休克、心力衰竭、缺氧和心肺活动骤停时，糖酵解占优势，乳酸生成增多，超过了肝脏的代谢能力，而产生乳酸性酸中毒。这两种酸中毒都有阴离子隙(AG)增高，故属阴离子隙增高型酸中毒。

酸性药物服用过多　过多服用阿司匹林、稀盐酸、氯化铵、盐酸精氨酸等酸性药物，也可产生酸中毒。阿司匹林又名乙酰水杨酸，在体内分解成水杨酸而释放 H^+，氯化铵在肝脏合成尿素过程中也释放 H^+。

肾脏排酸保碱障碍　肾脏排酸障碍见于肾功能不全和肾小管性酸中毒。

(1) 肾功能不全：在急性肾功能衰竭和慢性肾功能衰竭晚期，肾小球滤过率明显降低，使体内酸性代谢产物(磷酸、硫酸、乙酰乙酸等)潴留，而过多地消耗 $NaHCO_3$。慢性肾功能衰竭早期时，肾小管上皮细胞排 H^+ 和产 NH_3 的能力降低，$NaHCO_3$ 重吸收和再生减少，也可导致酸中毒。

(2)肾小管性酸中毒：分近端(Ⅱ型)肾小管性酸中毒和远端(Ⅰ型)肾小管性酸中毒。近端肾小管性酸中毒特征为近端小管功能缺陷，重吸收 HCO_3^- 减少，导致大量 HCO_3^- 自尿中排出，故尿呈碱性，而体内发生酸中毒，是谓反常性酸性尿；远端肾小管性酸中毒特征为远端小管泌 H^+ 障碍，尿液不能被有效地酸化(pH > 6.0)。

消化道丧失碳酸氢盐　体内肠液、胰液、胆汁等消化液中的 HCO_3^- 浓度高于血浆中 HCO_3^- 浓度，因此，当严重腹泻、形成肠瘘和胆道瘘、作肠吸引术等时，可引起大量 HCO_3^- 的丢失。为维持电中性，肾脏重吸收 Cl^- 增加，而引起高血氯型酸中毒。

以上各种原因引起的酸中毒因都为代谢因素异常所致，故称为代谢性酸中毒。

二氧化碳(CO_2)排出障碍　常见于呼吸中枢抑制(脑部疾病或麻醉剂过量)、呼吸道阻塞(喉口痉挛、异物阻塞或溺水等)、呼吸肌麻痹(脊髓损伤、有机磷中毒、重症肌无力等)、胸廓病变(外伤、气胸或胸水、畸形等)、肺部疾患(肺水肿、肺不张、肺纤维化等)及呼吸机使用不当(通气量过小)，以上造成 CO_2 排出障碍而在体内潴留，使 H_2CO_2 在体内增加。由于此种酸中毒多因呼吸障碍而引起，故称为呼吸性酸中毒。

机体的代偿调节　包括：

血液缓冲作用　代谢性酸中毒时，血液中 H^+ 增高，首先被 HCO_3^- 所缓冲。在缓冲过程中，HCO_3^- 不断与 H^+ 结合，最终形成 CO_2 由肺排出。呼吸性酸中毒时，血液的 pCO_2 升高，血液中 H_2CO_3 增加，H_2CO_3 解离出的 H^+ 可被血浆中 Na_2HPO_4 和血浆蛋白钠盐所缓冲。

细胞内缓冲　酸中毒时 H^+ 可进入细胞而被细胞内缓冲系统所结合，当 H^+ 进入过多时，细胞内 K^+ 就逸出细胞以维持电中性。通常 pH 每降低 0.1 单位，血浆[K^+]就升高 0.6mmol/L，因此一般酸中毒常伴高钾血症。在呼吸性酸中毒时，血浆中 CO_2 可进入红细胞，在碳酸酐酶催化下生成 H_2CO_2，H_2CO_3 又解离为 H^+ 和 HCO_3^-，H^+ 主要与 Hb 结合形成 HHb，HCO_3^- 则自红细胞进入血浆，同时 Cl^- 进入红细胞，结果血浆[HCO_3^-]有所增加，而血浆[Cl^-]有所降低。

肺脏代偿调节　血液中[H^+]升高可刺激延脑呼吸中枢和颈动脉体、主动脉体化学感受器，增加呼吸的深度和频率，使 CO_3 排出增多，H_2CO_3 随之降低。肺的这种代偿作用在数分钟内即可出现，并很快达到高峰。呼吸性酸中毒的发病原因是呼吸功能障碍，故呼吸系统的代偿调节能力减弱甚至消失。

肾脏代偿调节 如果引起酸中毒的原因不是肾脏疾病，则肾脏代偿将起重要作用，肾脏的代偿作用通过下列机制实现：

（1）碳酸氢盐重吸收加强：酸中毒时，肾小管上皮细胞内的碳酸酐酶活性增强，因而泌 H^+ 增多，$NaHCO_3$ 重吸收也增多，尿液 pH 下降。

（2）磷酸盐酸化加强：肾小球滤液中存在碱性的 Na_2HPO_4，当滤液通过肾小管时，肾小管上皮细胞泌 H^+ 和滤液中 Na^+ 交换，终尿中主要排出酸性的 NaH_2PO_4。酸中毒时，随着肾小管上皮细胞泌 H^+ 增多和磷酸盐的酸化作用加强，排出酸性产物增多，同时 $NaHCO_3$ 重吸收也加强。

（3）氨的分泌增强：肾远端小管上皮细胞有制造和分泌 NH_3 功能，NH_3 能弥散入肾小管腔，与肾近端小管细胞分泌的 H^+ 结合成 NH_4^+。NH_4^+ 不能被重吸收而以 NH_4Cl 的形式排出，与此同时肾小管重吸收 $NaHCO_3$，且原尿酸性越强，氨的分泌越多。

在发生酸中毒时，以上四种代偿方式出现的时间迟早有所不同，血液的缓冲作用几乎于 H^+ 产生的同时立即发生，呼吸代偿在几分钟后开始，细胞缓冲在几小时后出现，而肾脏代偿开始于第 1d，3—5d 后才充分发挥作用。因此，急性酸中毒由于来不及代偿，其症状常较慢性酸中毒严重，特别在急性呼吸性酸中毒，由于肾脏来不及发挥代偿作用，故其 pH 值降低常较明显，对机体危害也较大。

对机体的影响 酸中毒对机体的影响主要是引起中枢神经系统、心血管系统的功能障碍和钾平衡失调。

中枢系统功能改变 酸中毒时，中枢神经功能受抑制，患者常表现乏力、感觉迟钝，严重者可有嗜睡和昏迷，其发生机制与酸中毒时生物氧化酶类活性受抑制，氧化磷酸化过程减弱，使 ATP 产生减少而脑组织能量供应不足有关，还与 pH 降低时，脑组织内谷氨酸脱羧酶活性增强，使抑制性神经递质 γ－氨基丁酸产生增多有关。

呼吸性酸中毒时，血内 CO_2 浓度增高，直接引起脑血管扩张，脑血流增加，脑体积增大而刺激脑膜，常导致头痛。高浓度 CO_2 较 HCO_3^- 更易透过血脑屏障，因而脑脊液中 pH 值降低更明显，故呼吸性酸中毒时神经系统功能紊乱常较代谢性酸中毒时明显。严重急性呼吸性酸中毒还可发生“CO_2 麻醉”，患者出现嗜睡、精神错乱和昏迷。高碳酸血症还参与肺性脑病所致的中枢神经系统功能紊乱的发生。

心血管系统功能改变 酸中毒时，血 pH 值下降可引起心血管系统下列变化：

（1）毛细血管前括约肌因酸中毒而对儿茶酚胺的反应性降低而呈松弛，但小静脉的反应性未发生改变，故毛细血管容量不断扩大，使回心血量减少，严重时可发生休克。

（2）心脏收缩力减弱，心搏出量减少：正常时 Ca^{2+} 与心肌中肌钙蛋白结合是心肌兴奋－收缩耦联的重要环节。酸中毒时，细胞外 H^+ 与 Ca^{2+} 在心肌细胞膜上发生竞争，因而在心肌去极化时钙内流减少。细胞内 H^+ 又可与内流的钙竞争与肌钙蛋白结合，而抑制钙与肌钙蛋白结合，导致心肌收缩力降低。

（3）发生心律失常：酸中毒时，细胞外液 H^+ 浓度增高，细胞外液 H^+ 进入细胞内，细胞内的 K^+ 逸出细胞外，导致高钾血症和细胞内低钾，严重高血钾可引起心脏传导阻滞和心室纤维性颤动。

对钾平衡的影响 酸中毒时往往伴有血清钾增高，其发生常见于两种情况：血液内 H^+ 增高时，通过细胞内、外离子交换，细胞外液 H^+ 进入细胞内，细胞内的 K^+ 进入细胞外液；同时肾小管中 H^+ 与 Na^+ 交换加强，而 K^+ 与 Na^+ 交换减少，使血钾升高。如同时存在肾脏泌尿障碍，则由于原尿生成减少，血钾可进一步增高。

对其他系统的影响 慢性酸中毒时，骨骼不断释放钙盐，影响骨骼的发育及生长，可产生纤维性骨炎及骨软化症。严重酸中毒时，可使细胞膜通透性升高，溶酶体膜稳定性降低，释出各种溶酶体酶，引起细胞坏死和脏器功能障碍。

碱中毒

由于体内碱性物质过多或酸性物质过少，动脉血内碳酸氢盐（HCO_3^-）呈原发性升高或动脉血二氧化碳分压（$paCO_2$）呈原发性降低，称为碱中毒（alkalosis）。碱中毒有两大类：一类为代谢性碱中毒，其特点为 HCO_3^- 呈原发性升高；另一类为呼吸性碱中毒，其特点为 $paCO_2$ 呈原发性降低。碱中毒时，如机体通过内部调节和代偿，使血 pH 值仍维持正常，称为代偿性碱中毒；如碱中毒较严重或代偿失效，血 pH 值升高，称为失代偿性碱中毒。

原因和发病机制 其原因有下列数种：

氢离子丧失过多 氢离子（H^+）的丧失可以由于：

（1）胃液丧失：正常时，胃粘膜壁细胞分泌 H^+ 入胃液，如因呕吐或抽吸胃液而丢失 H^+，肠液中 HCO_3^- 未被 H^+ 中和而加强吸收入血可产生碱中毒。同时，胃液中 Cl^- 的丢失使血 Cl^- 降低，肾脏重吸收 HCO_3^- 便加强，也促进碱中毒的发生。

（2）经肾丢失：常见于长期应用利尿剂，例如呋塞米（速尿）、依他尼酸（利尿酸）等具有抑制肾小管髓袢升支对 Cl^-、Na^+ 的重吸收作用，此时，远端肾小管分泌的 H^+ 和原尿中 Na^+ 交换增强，同时伴 Cl^- 排出增多，由于 H^+ 和 Cl^- 排出增多，可发生低氯性碱中毒。又如噻嗪类利尿剂、增加肾脏排出 K^+，长期使用可致缺钾

性碱中毒。此外，过度利尿还可使细胞外液容量减少，通过醛固酮分泌加强，促使肾小管对 Na^+ 重吸收加强，同时 H^+ 或 K^+ 排出增多；当肾上腺皮质激素分泌或摄入过多，如盐皮质激素分泌过多的原发性醛固酮增多症、肾素增多症（Bartter 综合征）和甘草摄入过多（甘草具有盐皮质激素作用）；糖皮质激素分泌过多（库欣综合征）或长期给予过多的糖皮质激素，均可使尿中排钾增加而导致碱中毒。

碳酸氢盐潴留 当快速大量输入碱性液体或长期服用碱性药物，而肾脏排 HCO_3^- 功能又存在障碍时，能导致碱中毒。大量输入含有抗凝剂柠檬酸钠的库血时，因该成分在体内经代谢可生成 HCO_3^-，故也可引起碱中毒。

低钾血症 低钾血症时，由于血钾浓度降低，K^+ 可自细胞内逸出，而细胞外液中的 H^+ 则向细胞内转移；同时肾小管上皮细胞内 K^+ 缺乏可导致 H^+ 排出增多，因而可发生碱中毒。

以上原因引起的碱中毒称为代谢性碱中毒。

CO_2 排出过多 能造成通气过度的任何原因，均可使 CO_2 排出增多而导致呼吸性碱中毒。引起通气过度的原因有低氧血症（见于高原生活、心肺疾病）、精神因素（癔病、焦虑）、颅脑疾病（脑膜炎、脑肿瘤和颅脑损伤）、水杨酸中毒、发热和呼吸机使用不当等，都可因通气量过大，使 CO_2 排出过多。这种因通气过度而引起的碱中毒称为呼吸性碱中毒。

机体的代偿调节 通过血液、肺、肾等的调节。

血液的缓冲作用 大多数缓冲系统的组成成分中酸性成分远少于碱性成分，因血液对碱性物质增多的缓冲容量不大，故血液对碱中毒的缓冲作用较小。

肺的代偿调节 代谢性碱中毒时，细胞外液中 $[H^+]$ 降低对呼吸中枢有抑制作用，使呼吸变浅、变慢，肺泡通气量减少，CO_2 排出降低，pCO_2 和血浆 H_2CO_2 浓度上升，而起一定的代偿作用。但浅慢呼吸可引起 pO_2 降低，后者兴奋外周化学感受器，而使呼吸加深加快，故肺的代偿调节作用受到一定的限制。呼吸性碱中毒的原发原因是通气过度，故无肺的代偿调节。

肾脏的代偿调节 肾脏在代谢性和呼吸性碱中毒的代偿调节中具有重要作用。血浆 pH 值升高使肾小管上皮细胞的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶的活性降低，肾小管排出 H^+ 和 NH_3 都减少，与肾小管腔中 Na^+ 交换也减少，$NaHCO_3$ 随尿排出增多，尿液呈碱性。但在缺钾性碱中毒时，由于肾小管上皮细胞排泌 H^+ 增多，故尿液反呈酸性（反常性酸性尿）。以上肾脏代偿在慢性碱中毒表现较为明显。

细胞内缓冲 碱中毒时，细胞外液中 H^+ 浓度降低，此时 H^+ 从细胞内逸出，细胞外液中 Na^+、K^+ 进入细胞内。在细胞外液中 H^+ 与 HCO_2^- 结合形成 H_2CO_3，使血浆 H_2CO_3 浓度回升。在呼吸性碱中毒时，血浆 pCO_2 降低，CO_2 自红细胞加速进入血浆与 H_2O 形成 H_2CO_3，与此同时，血浆 HCO_3^- 进入红细胞，红细胞内 Cl^- 转移到血浆，Cl^- 增高可使肾脏重吸收 HCO_3^- 减少。

对机体的影响 包括：

中枢神经系统功能改变 严重碱中毒时，患者出现烦躁不安、精神错乱和谵妄等症状，其发生机制是：①血浆 pH 值升高时，γ-氨基丁酸转氨酶活性增强而谷氨酸脱羧酶活性降低，引起 γ-氨基丁酸分解加强而生成减少。γ-氨基丁酸为抑制性神经递质，其减少使中枢神经系统出现兴奋症状。②血浆 pH 值升高时，血红蛋白氧离曲线发生左移，此时氧合血红蛋白不易释放氧，虽然此时血氧含量、血氧饱和度尚属正常，但组织仍可发生缺氧。由于脑组织对缺氧特别敏感，故出现神经精神症状，严重时还可发生昏迷。③血浆 pH 值升高、pCO_2 降低和低碳酸血症都可引起脑血管发生收缩，使脑血流减少，因此，可有头痛、头晕和意识改变等症状。

对神经肌肉的影响 血浆 pH 值升高可使血浆游离钙（Ca^{2+}）与白蛋白结合增加而形成结合钙，此时虽然血清总钙量不变，但血浆游离 Ca^{2+} 浓度下降。钙离子有抑制神经肌肉应激性作用。碱中毒时，因血清游离 Ca^{2+} 下降，神经肌肉应激性就会升高，表现为面部和肢体肌肉的不自主抽动、手足搐搦和惊厥等症状。如患者同时有低血钾，以上症状可不明显，但低血钾纠正后，这些症状可再度出现。

对血钾平衡的影响 碱中毒时常伴有低钾血症，这是由于当细胞外液 H^+ 浓度降低时，细胞内 H^+ 逸出，而细胞外 K^+ 入细胞；同时，由于肾小管上皮细胞排 H^+ 减少，引起 Na^+-H^+ 交换减少，而 Na^+-K^+ 交换加强，使肾小管排 K^+ 增加，以上导致低钾血症。低钾血症除产生神经肌肉症状和心律失常外，还可进一步加重碱中毒。

混合性酸碱中毒

混合性酸碱中毒属混合性酸碱平衡紊乱（mixed acid - base disturbance），是指机体同时存在两种或三种酸碱中毒，前者称二重性酸碱中毒，后者称三重性酸碱中毒。除呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒不可能同时并存外，其余单纯性酸碱中毒都可发生二重性或三重性的组合。在组合的酸碱中毒中，如两者均为酸中毒或碱中毒，称为酸碱一致型；如两者中一种为酸中毒，另一种为碱中毒，则称为酸碱混合型。三重性酸碱中毒则都属酸碱混合型。混合性酸碱中毒通常见于急难危重病症中。过去，由于缺少有效的诊断手段，故常被忽略。近年来，由于血气分析检测技术的进步和阴离子

隙指标的应用,对它的认识和诊断水平均有所提高,从而有利于对它的合理治疗。

二重性酸碱中毒 主要有:

酸碱一致型 包括下列两种:

(1) 代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒:常见原因有:①心脏活动骤停:如溺水、窒息、麻醉意外和药物中毒等均可使心肺活动突然停止,致机体严重缺氧和 CO_2 在体内潴留。②急、慢性呼吸功能不全:急性呼吸道阻塞、肺水肿和慢性阻塞性肺病均可使通气和(或)换气发生障碍,产生低氧血症和高碳酸血症。③尿毒症或糖尿病酮症合并肺部感染:尿毒症、糖尿病酮症因体内酸性产物过多而产生代谢性酸中毒,同时由于患者机体免疫力常降低,易发生肺部感染而产生通气(换气)障碍,导致呼吸性酸中毒。④严重腹泻并发低钾性肌病:严重腹泻丢失大量碱性肠液,产生代谢性酸中毒,腹泻同时可大量失钾,严重低血钾可致呼吸肌麻痹,使呼吸活动不能正常进行。本型特点是血 $paCO_2$ 升高(呼吸性酸中毒),血[HCO_3^-]降低(代谢性酸中毒),阴离子隙(AG)值增大,pH 值明显降低。

(2) 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒:常见原因有:①反覆呕吐或胃吸引合并发热、剧烈呕吐:胃吸引时因丢失大量胃液可发生代谢性碱中毒,若合并发热,因深快呼吸,CO_2 呼出过多,可发生呼吸性碱中毒。②肝硬化患者应用利尿剂:肝硬化患者因血氨增高,刺激呼吸中枢而有通气过度,可致呼吸性碱中毒;肝硬化后期常出现腹水,为清除腹水,常应用利尿剂,如应用排钾排氯性利尿剂如呋塞米(速尿)、依他尼酸(利尿酸)等,可产生低钾低氯性碱中毒。③休克、创伤或败血症患者输入大量库血:休克、创伤或败血症患者常因低氧血症、疼痛或细菌毒素作用产生通气过度而致呼吸性碱中毒;输入的大量库血含有抗凝剂柠檬酸钠,入体后经代谢转化为 $NaHCO_3$ 而产生代谢性碱中毒。本型特点是:血[HCO_3^-]升高(代谢性碱中毒);pCO_2 降低(呼吸性碱中毒),pH 值明显升高。

酸碱混合型 包括下列三种:

(1) 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒:常见原因有:①糖尿病酮症、尿毒症或休克患者伴高热:糖尿病酮症、尿毒症或休克时,体内存在代谢性酸中毒,如同时存在高热,出现通气过度情况,排出 CO_2 过多,产生呼吸性碱中毒。②严重肝病并发肝肾综合征:严重肝病时血氨增高刺激呼吸,产生呼吸性碱中毒,肝病时乳酸代谢发生障碍,又因腹水压迫血管而减少肾脏血供及肝肾综合征时出现少尿,这些都可促成代谢性酸中毒。③水杨酸中毒:水杨酸本身为酸性物质,还具有刺激呼吸中枢的作用。摄入过多的水杨酸类药物如阿司匹林,特别在小儿,易产生代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒。本型特点是:血[HCO_2^-]降低(代谢性酸中毒);pCO_2 也降低(呼吸性碱中毒),pH 值因两者变化相互抵消而变化不大。

(2) 代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒:常见原因有:①肺气肿或肺心患者发生严重呕吐:肺部疾病可造成呼吸性酸中毒,同时发生呕吐,丢失大量胃液,产生代谢性碱中毒。②呼吸功能不全患者应用利尿剂:呼吸功能不全患者常存在呼吸性酸中毒,因伴肺心病产生水肿时,如应用呋塞米或依他尼酸,可产生代谢性碱中毒。本型特点是:血 pCO_2 升高(呼吸性酸中毒),血[HCO_3^-]升高(代谢性碱中毒),pH 值变化因两者作用相互抵消而不明显。

(3) 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒:腹泻引起的代谢性酸中毒,同时又因反覆呕吐而造成代谢性碱中毒。此型特点是:血[HCO_3^-]、pCO_2 及 pH 变化均不明显,但阴离子隙(AG)常升高。

三重性酸碱中毒 主要有:

呼酸型三重性酸碱中毒 即呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒和代谢性碱中毒同时存在。常见原因如下:

(1) 心肺骤停者输入大量 $NaHCO_3$ 急救:由于心肺骤停者常有代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒,在抢救时常输入大量 $NaHCO_3$,$NaHCO_3$ 入体后与血中乳酸作用,转变成乳酸钠及 CO_3,若通气又没有改善,可加重呼吸性酸中毒。乳酸钠在体内过多会造成代谢性碱中毒。

(2) 严重肺部疾病患者应用利尿剂:严重肺部疾病者常有呼吸性酸中毒及代谢性酸中毒;如伴肺心病出现全身水肿而应用利尿剂时,可再合并代谢性碱中毒。

本型特点是:血 pCO_3 略高,血[HCO_2^-]略高,阴离子隙(AG)常升高;因两种酸中毒合并一种碱中毒,故 pH 值降低。

呼碱型三重性酸碱中毒 即呼吸性碱中毒、代谢性酸中毒和代谢性碱中毒同时存在。常见原因如下:

(1) 肝肾综合征患者伴反覆呕吐或胃引流:肝肾综合征患者因肝功能障碍有血氨升高,刺激呼吸产生呼吸性碱中毒,因肾功能障碍使酸性产物排出减少,产生代谢性酸中毒,呕吐或胃引流使 H^+ 及 Cl^- 大量丢失而产生代谢性碱中毒。

(2) 创伤性或感染性休克伴反覆呕吐:创伤性休克时疼痛及感染性休克时的血中细菌毒素都可刺激呼吸而产生呼吸性碱中毒。休克时,因有低氧血症而有乳酸性酸中毒,反覆呕吐因丢失大量胃液而产生代谢性碱中毒。

本型特点是:血 pCO_3 略低,血[HCO_3^-]略低,阴离子隙(AG)升高,因两种碱中毒合并一种酸中毒,故 pH 值略升高。

混合型酸碱中毒的判断 主要依据:

混合型酸碱中毒的判断必须依赖于病史、体征、电解质检查和血气分析,特别是后两者。此外,还必

须对原发性单纯型酸碱中毒的人体代偿限度有所认识 (见表)。

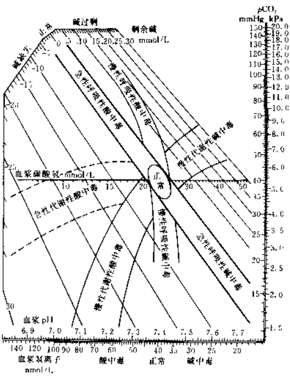
单纯型酸碱中毒时机体代偿范围和代偿限值

酸碱紊乱种类		原发变化	代偿变化	代偿预测值	代偿限值	代偿时间
代谢性酸中毒		↓↓HCO_3^-	↓△$paCO_2$	△$paCO_2$ = △[HCO_3^-]×1.2±2	1.33kPa (10mmHg)	12—24h
代谢性碱中毒		↑↑HCO_3^-	↑△$paCO_2$	△$paCO_2$ = △[HCO_3^-]×0.9±5	7.3kPa (55mmHg)	12—24h
呼吸性酸中毒	急性	↑↑pCO_2	↑△HCO_3^-	△[HCO_3^-] = △$paCO_2$×0.1±1.5	30mmol/L	几分钟
	慢性	↑↑pCO_2	↑△HCO_3^-	△[HCO_3^-] = △$paCO_2$×0.4±3	45mmol/L	3—5d
呼吸性碱中毒	急性	↓↓pCO_2	↓△HCO_3^-	△[HCO_3^-] = △$paCO_2$×0.2±2.5	12mmol/L	几分钟
	慢性	↓↓pCO_2	↓△HCO_3^-	△[HCO_3^-] = △$paCO_2$×0.5±2.5	18mmol/L	2—3d

△为变化数

电解质检查 包括血 Na^+、K^+、Cl^- 等检查。根据 AG = Na^+ − (Cl^- + HCO_3^-)，可计算出 AG 值。如 AG 值 < 5mmol/L 或 > 20mmol/L，肯定属异常。如有 AG 增高，即使血[HCO_3^-]不降低，也提示有代谢性酸中毒存在。一般代谢性酸中毒时，AG 不会 > 30mmol/L，如 AG > 30mmol/L 往往表示存在大量乳酸、酮体或水杨酸等有机酸中毒。在代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时，由于血[HCO_3^-]及 pH 变化不大，较难诊断，但此时 AG 值常升高。因此，对 AG 值升高的病例，同时血[HCO_3^-]及 pH 变化又不大者，应考虑有可能存在代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒。但必须注意在评价 AG 值时，脱水、高蛋白血症可造成 AG 值的假性升高，因此，在诊断时必须摒除以上情况。

血气分析 最后确定有无混合型酸碱中毒及其程度，依赖于血气分析。血气分析包括 pCO_2 及多种其他酸碱平衡指标测定。由于机体对酸碱紊乱会产生一定程度的代偿反应及有一定的代偿范围。因此必须将血气分析结果的实测值与机体代偿反应的代偿值作一比较(见表)。如经过比较，实测值不在代偿变化范围内，提示存在混合型酸碱中毒，但实测值测定时间必须达到表中代偿时间，以免诊断时因未达到代偿时间而误诊。除比较实测值与代偿预测值的差距外，能提示存在混合型酸碱中毒还有以下三种方法：①在单纯型酸碱中毒中，血[HCO_3^-]与血 pCO_2 的变化方向呈相同方向，而在混合型酸碱中毒中两者可呈相反方向。②根据酸碱指标原发性变化推断出的 pH 变化方向与实测 pH 变化方向相反时，也应考虑存在混合型酸碱中毒。③应用酸碱平衡紊乱诊断列线图。图中绘出各种单纯型酸碱中毒的区带。应用时将由血气分析仪测出的血浆 pH 及 pCO_2 值，定点在此列线图上，如此定点在某区带内，则属该区带表示的单纯型酸碱中毒；如此定点位在区带外，则属相邻两区带的混合型酸碱中毒(见图)。



酸碱平衡紊乱诊断列线图

新陈代谢

新陈代谢

生物体从环境中摄取营养物转变为自身组成成分，以及本身组成成分转变为废物排泄到环境中去的不断更新的过程，称为新陈代谢(metabolism)，或物质代谢。生物体组成复杂，在新陈代谢不断更新的变化中，使之更为复杂，其间包含各种各样的物理与化学过程，并通过此类变化体现各种生命现象。就化学变化而言，凡将小分子物质转变为大分子化合物的过程称为合成代谢(anabolism)，如将氨基酸聚合成大分子的蛋白质，葡萄糖聚合成糖原，核苷酸连接成核酸等，均属合成代谢；凡将大分子化合物转变为小分子物质乃至废物的化学过程则称为分解代谢(catabolism)，如葡萄糖分解为乳酸，乃至进一步氧化成 H_2O 与 CO_2，脂肪酸氧化生成酮体，或是蛋白质水解为氨基酸的化学过程均属分解代谢。新陈代谢正是通过一系列的合成代谢及分解代谢而完成的，而每一种代谢，无论合成或分解，又都是通过一系列的化学反应来完成的。通常将此一系列的化学反应连接起来，称为代谢通路。代谢通路一般都是在体内的温和环境中，经各种酶的催化作用，以高速度有序地进行，以适应各种生命活动的变化。

新陈代谢的意义　新陈代谢在构成生物体结构中具有极其重要的意义，不仅在胚胎及生长期需各种营养成分快速合成各种机体成分，以完成各个时期发育及生长过程中生命活动的需要；即使成年人，虽然总的体重可长时期保持不变，然而环境的变化及生理活动的变化，就必然要进行活跃的新陈代谢，以完成特有的生命活动来适应瞬息万变的环境，因此，新陈代谢是一切生命现象的基础。消化道粘膜、骨髓中血细胞的更新必然伴随着这些细胞中物质的更新；神经、肌肉、乃至骨骼等组织的结构成分，即使形态上未起明显变化，但也随时随地通过新陈代谢而不断更新。至于体内各种调节性物质的代谢速度则更为迅速，例如有些酶的更新率仅几秒钟，不少激素的半寿期仅有几分钟，神经递质的更新可以达到更快速的水平，且都是通过这些物质的合成与分解代谢来实现的。有些看起来比较呈惰性的组织如骨骼，实际上也通过不断的新陈代谢进行更新。曾经用长骨进行实验，发现其组成成分在一年之内有半数已被更新。骨骼的更新，可以使骨组织为适应环境的变化而改变本身的结构，以适应生命活动的需要，支持不同的劳动、运动乃至体重的负荷。

新陈代谢在维持机体能量供应的意义上也是十分突出的。因为物质代谢的化学变化必然偶联着能量的变化，通常将此称为能量代谢。这是新陈代谢中物理变化的一个方面，然而物质代谢中的化学变化没有能量的推动是无法进行的。无论是合成代谢，或是分解代谢；都伴随着多种形式的能量变化，利用这种化学能的变化可以转换成生命活动中所必要的机械能、电能、渗透能等等，成为维持生命现象的基础。由此可见，物质代谢，特别是多种物质的分解过程中释放出来的能量，是生命活动中一切物理现象的源泉。

新陈代谢的调控　无论何种物质的代谢，其进行速度必须适应内外环境的改变，取得新的稳态平衡，能及时供应组织成分，使生命活动能恰当地进行，能量不致浪费，营养物的利用能合乎生理需要，代谢废物能及时排除，这就必须对物质代谢进行多方面、多层次的调控，才能顺利完成。

分子水平的调控　物质代谢的各种化学过程几乎都是由酶来催化完成的。酶分子的结构与功能的改变，或是酶量的改变，是调节化学反应最直接的因素。在酶分子所处的环境中，底物浓度、辅酶浓度、激活剂或抑制剂的作用，以及它们与酶在细胞内的分隔状态，也即它们能否与相应的酶存在同一亚细胞结构中相互接触而起作用，都会影响酶活性的发挥。在代谢通路中，一些对整个代谢过程起限速作用的关键酶的调控更为重要，这些酶在一些别构剂的作用下，改变其构象而影响其活性、激活或抑制。现已知道，酶分子环境中别构剂的作用是酶分子构象改变而影响其活性的重要因素之一。许多酶的作用底物往往是该酶的别构激活剂。随着底物的增多，可以别构激活相应的酶而加速底物的化学转变；而许多酶系的作用产物又往往是该酶系中别构酶的别构抑制剂，以致产物的增多，可以别构抑制该酶以延缓该代谢通路的进行，这对维持体内的代谢以稳态方式进行，显然具有重要的意义。此外，在另一些酶的作用下，可使某些关键酶分子进行化学修饰，最常见的是磷酸化修饰。通过酶的磷酸化或去磷酸作用，可以显著改变酶的活性，这在代谢调节中是一个放大作用很强的调控方式。例如糖原分解时，磷酸化酶是其关键酶，经磷酸化酶激酶的催化，可使磷酸化酶进行磷酸化修饰而大大加强其催化糖原分解的作用，而磷酸化酶激酶还可被其他激酶催化进行磷酸化修饰并加强其活性，这种级联式的磷酸化化学修饰，其活性的放大作用就十分显著，这对快速完成糖原分解是很有效的调节。

酶量的改变通常是通过基因表达的改变使酶蛋白合成速率改变而实现的，因此在环境因素的影响下，改变细胞核内基因转录的调控、转录后加工的调控、转译过程的调控，以及转译后加工乃至蛋白质降解的调控，都会改变某种关键酶的含量，再影响某种物质代谢。已知许多种激素、药物、乃至食物，是经常影响上述过程来调节酶含量而改变物质代谢的速度的。例如进食高蛋白质饮食者，其肝脏中与氨基酸分解有关的一些酶含量常显著增加，氨基酸分解代谢也相应加强。

细胞水平的调控　物质代谢主要在细胞内由多种

代谢通路协调地进行，才能适应细胞完成各种生命活动，这就需要在细胞水平上进行统一的、相互协调的调节。已知激素、神经末梢递质、多种生长因子，乃至代谢物都可通过细胞膜上特异受体，或直接进入细胞，调节细胞内的各种代谢过程。许多多肽类激素作用于靶细胞膜上的特异受体后，可以在细胞内产生特殊信使如环磷酸腺苷(cAMP)，或改变胞液中 Ca^{2+} 的浓度来调节细胞内多种酶或功能性蛋白质的活性，从而影响整个细胞中的多种代谢过程及许多生物学功能；类固醇激素则能在进入细胞后影响基因表达而改变多种蛋白质，包括酶与其他功能性蛋白质的生物合成，进而影响细胞内的代谢方式及生物学功能。

整体水平的调控 内外环境对人体的影响必然会导致整个机体改变其新陈代谢模式，以达到最好的生存。这主要是通过神经-体液的调节反应来实现的。环境中强烈的应激刺激固然可以通过交感神经-肾上腺髓质反应和下丘脑-垂体-肾上腺皮质反应等作用，产生的激素再作用于全身绝大多数器官、组织及细胞，改变多种物质的代谢，以适应这些环境的变化，保护机体的生存。一般温和的、简单的环境变化如劳动、运动、进食、睡眠、体位的变动、情绪的变化也都会通过神经-体液的改变来调节新陈代谢的整体水平，使各系统、器官、组织及细胞中的代谢发生相应改变，以适应整体的功能活动。以禁食或饥饿为例，初期通过胰高血糖素分泌增多，使肝糖原分解加强以维持血糖浓度，保证脑组织对能源的需求，以后则依靠氨基酸等进行糖异生作用，因而加强了肌肉蛋白质分解代谢，同时脂肪组织中脂肪分解代谢增加，提供游离脂肪酸以供各组织及细胞活动所需的能源。长期饥饿，随着胰岛素进一步减少及胰高血糖素增加，肌肉中蛋白质分解又受到蛋白质含量的限制，肝中糖异生作用反而减少，血糖也趋于下降，此时体内能量主要依靠脂肪分解来供应，大量的游离脂肪酸在肝中氧化时受到糖氧化不足的影响而大量产生酮体，此时酮体在脑中代谢也相应增加，以代替对血糖的需求。由此可见，随着饥饿时间的延长，体内各组织代谢通过多个水平的调节，可以在不同的饥饿时期发生相应的物质代谢变化，以适应生命的延续。

至于在病理条件下，不同的组织自然也有相应的新陈代谢变化，无论是炎症、肿瘤或过敏性反应，在相应的组织中，甚至出现特殊的新陈代谢方式，例如肿瘤组织中糖酵解加强，原来正常组织中糖有氧氧化能抑制酵解的巴斯德效应也不出现，恶性肿瘤中甚至出现了糖酵解作用抑制糖有氧氧化的反巴斯德效应(或称Crabtree 效应)，这是恶性肿瘤特有的代谢模式。更有许多疾病就是由于物质代谢的异常而出现了各种症状与体征。激素分泌异常或是先天性代谢病都有此种现象，它们可以是在分子水平、细胞水平乃至整体水平的调控上出现异常而导致各种物质的代谢异常，成为各种疾病的原因。

基础代谢

基础代谢(basal metabolism)是指人体在基础状态下的能量代谢。人体处于清醒、安静或尽可能排除肌肉活动、进食、环境温度和精神紧张等因素影响的状态，称为基础状态。在基础状态下，能量消耗只限于维持心跳、呼吸等一些基本的生理活动，因而代谢率较低，也较稳定。基础代谢率(BMR)通常以每小时、每平方米体表面积的产热量为单位。传统上以 kcal/(m^2·h)表示，现按国际单位制则以 kJ/(m^2·h)或 W/m^2 表示。

基础代谢率测定的条件 主要包括：

(1) 在清晨进餐前测定。人在进餐后一段时间内，虽仍处于安静状态，产热量却比进餐前高。摄入食物能使体内产热量增加，称为食物的特殊动力作用。蛋白质食物的特殊动力作用最强，能使产热量增加30%左右，糖类或脂肪食物约增加4%—6%，所以测定前夕的晚餐要吃清淡的食物，而且不要吃得太饱，这样到翌晨受试者便处于空腹状态，可以排除食物的影响。

(2) 测定时必需静卧，全身肌肉松弛，可以排除肌肉活动的影响。实验证明，每隔几秒钟将上肢举到前额，可使耗氧量增加 10ml/min；每隔 20s 将两腿交叉一次，可使耗氧量增加 20ml/min。可见，轻度的肌肉运动对能量代谢有显著的影响。因此受试者应静卧 30min后再进行测定，前一日最好不作剧烈运动，测定时要处于最舒适的仰卧姿势。

(3) 测定时受试者应排除兴奋、焦虑、烦恼、恐惧等精神紧张状态。精神紧张可使代谢率增高。

(4) 测定时室温应保持在 18—25℃。室温低时，代谢率升高，这是由于肌肉紧张度增加或寒战所致；室温过高，代谢率也增高，可能是由于组织细胞的化学反应速度有所增加所致。汗腺、肺和心脏的活动在高温时也增加，据计算，体温每升高 1℃，单位时间内的基础代谢率可增加 13%。因此，在测定基础代谢时要记录受试者的体温和当时室温。

体表面积与基础代谢 基础代谢率的高低与体重并不成比例关系，但却与机体表面的总面积基本上成正比。有人曾测定体重不同的同一种动物(狗)和体积大小不等的各种哺乳动物的产热量，发现若以每千克体重的产热量进行比较，则小动物每千克体重的产热量要比大动物高得多。若以每平方米体表面积的产热量进行比较，则不管体积的大小、各种动物每平方米每24h 的产热量都在 4.2MJ(1 000kcal)左右。在人体上测定的结果也表明这一事实。人们把这种代谢率与体表面积成正比的关系，称为表面积定律。因此，用每平方

米体表面积为标准来衡量能量代谢率是比较合适的。

体表面积可以直接测量,但测算操作麻烦,方法也不完善。历来根据体重、身长和体表面积的实测资料,提出许多种计算体表面积的相关式,列举如下:

(1) 根据体重,用于动物和人的关系式:S = KW,式中S为体表面积(m^2),W为体重(kg),K为常数。K因动物种类不同而异,鼠为0.091,猫为0.099,兔子为0.125,狗为0.107,人为0.123。

(2)用于计算人体表面积的关系式:

$$S = W^{0.1425} \times H^{0.725} \times K$$

式中S、W同上式;H为身高(cm),K为常数,因人种而异,欧美人为0.007 184,日本人为0.007 246。

此外,按年龄组实测的结果表明,6周岁以下的儿童和6周岁以上的人,如用同一常数来计算,误差较大,因此,应提倡用不同的常数来分别计算,其关系式应为:

不满1周岁:$S = W^{0.475} \times H^{0.655} \times 0.009\,568$

1—6周岁:$S = W^{0.425} \times H^{0.562} \times 0.038\,189$

6周岁以上:$S = W^{0.444} \times H^{0.665} \times 0.008\,883$

(3)中国人的指导面积,可按Stevenson公式来计算:

$S(m^2) = 0.006\,1H(cm) + 0.012\,8W(kg) - 0.152\,9$

用每小时的产热量除以体表面积即可得出每小时单位体表面积的产热量,即基础代谢率。

基础代谢率的测算 临床上常用简化法测定基础代谢率,即用代谢测定器测出被试者在一定时间内(通常为6min)的耗氧量(V_{O_2})。被试者一般都吃混合食物,通常将其在清醒、安静、空腹(基础状态)时的呼吸商定为0.82,1L氧的热能为20.20kJ(4.825kcal),依照下式即可间接推算出1h的产热量。

1h产热量(kJ) = 6min的耗氧量(L) × 20.20 × 10

实验测定的结果表明,基础代谢率是随性别、年龄等生理情况而异的。通常男子的代谢率比女子的高,幼年的比成年的高,年龄越大,代谢率越低。但是同一个人的基础代谢只要测定时严格按照规定的条件,重复测定的结果都基本相同。这说明正常人的基础代谢率是相当稳定的。

中国人基础代谢率的正常水平及男女两性各年龄的平均值如下表所示。

一般说来,基础代谢率的实际数值与正常平均值比较,相差在±10%—15%之内,都属正常。当相差之数超过±20%时,才有可能是病理变化。

现举例说明。某被试者为男性,25岁,身高170cm,体重60kg,基础状态下耗氧量15L/h,则

产热量 = 20.20 × 15 = 303kJ/h

经计算其体表面积为1.68m^2

其基础代谢率为:303/1.68 = 180.3kJ/(m^2·h)

查表得正常平均值为157.85kJ/(m^2·h),他超过正常值的数字为:180.36 − 157.85 = 22.51

超过正常的百分数为22.51/157.85 × 100% = 14%

故其基础代谢率 = +14%,属正常范围。

中国人正常的基础代谢率平均值

单位:kJ/(m^2·h)(kcal/m^2·h)

年龄	基础代谢率平均值	
	男性	女性
11—15	195.53(46.7)	172.50(41.2)
16—17	193.44(46.2)	181.72(43.4)
18—19	166.22(39.7)	154.08(36.8)
20—30	157.85(37.7)	146.55(35.0)
31—40	158.69(37.9)	146.96(35.1)
41—50	154.08(36.8)	142.30(34.0)
>50	149.06(35.6)	138.59(33.1)

疾病时的基础代谢 很多疾病能使基础代谢发生异常变化,尤其是甲状腺功能的改变,总伴随有基础代谢率的异常。甲状腺功能低下,基础代谢率将比正常标准值低20%—40%;甲状腺功能亢进时,基础代谢率将比标准值高25%—80%。因此,基础代谢率的测定已成为临床上诊断甲状腺疾病的重要辅助方法。此外,肾上腺皮质和垂体功能低下时,基础代谢率也要降低。糖尿病、红细胞增多症、白血病,以及伴有呼吸困难的心脏病等常伴有基础代谢率增高。病理性饥饿、肾病综合征、Addison病及垂体性肥胖症等往往伴有基础代谢率降低。当人体发热时,基础代谢率升高。

体温

体温(body temperature)通常是指机体深部的平均温度。人体各部分的温度并不相同。整个机体温度的分布,可看作是一个双层结构,即可分成体壳部分(包括皮肤)和体核部分(包括心、肺、腹腔器官和脑)两部分。体壳部分的温度称为表层温度,它的最外层是皮肤温度;体核部分的温度称为体核温度。

表层温度低于体核温度,而且不稳定,特别是皮肤温度可受环境温度和衣着情况的影响,温度波动的幅度很大,且各部位之间的差异也很大。以中年男子为例,在室温25℃、裸体体温为36.5℃时,各部分皮肤温度的数值为:前额部36.4℃,胸部32.6℃,腹部31.5℃,背部33.2℃,臀部30.3℃,膝部27.8℃,小腿28.9℃,足背27.2℃,足跖23.6℃,背侧趾部22.7℃,前臂30.7℃,手背31.1℃,手掌32.8℃,背侧指部30.5℃。

体核温度比较稳定,各部位之间的差异也小。由于体内各器官的代谢水平不同,它们的温度略有差别。在安静状态下,肝脏是全身产热最高的器官,其温度为38℃左右。脑的产热也较多,接近38℃。肾、胰腺和十

二指肠等的温度略低；直肠温度更低。运动时肌肉产热多，温度高。虽然各部位之间的温度不同，但由于血液循环和组织传导的作用，可使体内各器官的温度经常趋于一致。因此，机体深部的血液温度可代表机体深部重要器官的平均温度，即体核温度。

严格地说，测量体温应测定机体深部血液的温度。但实际上血液温度不易测试。食管、直肠、阴道和鼓膜等处与外界相通，而其温度接近于深部温度，测量这些部位的温度可代表体温，但测量这些部位的温度也很不方便。因此，临床通常以口腔温度、腋窝温度、直肠温度来反映体温。测量直肠温度时，如果将温度计插入6cm以上，所测得的温度比较接近深部的血液温度，其正常值为36.9°—37.9℃；口腔是半开放的腔，因此测口腔温度时要注意冷或热饮食、漱口、谈话、吸烟、用口呼吸等因素的影响。口腔温度(舌下部)的平均值比直肠温度低0.2—0.3℃。腋窝温度比口腔温度低0.3—0.4℃，平均值为36.8℃。测量腋窝温度时要将上臂紧贴胸廓，使腋窝形成密闭的腔，这样深部温度才能逐渐传导过来。因此，测量腋窝温度至少要10min才能达到其稳定值。如果上臂不紧贴胸廓，测得的只是腋窝皮肤的温度，其值为34.5—35.0℃

此外，食管中段的温度与右心的温度基本相同，其值比直肠温度约低0.3℃，且食管温度变化的过程与体温调节反应的时间过程相当一致，所以在实验研究中常以食管温度作为体核温度的一个指标。鼓膜温度变化与下丘脑温度变化成比例，因此实验中常以鼓膜温度作为脑组织温度的指标。

基础代谢条件下测得的体温为基础体温。在基础状态下，体温值一般是最低的，这时影响体温的因素最少。

生理因素的影响 在生理情况下，人体正常体温可随昼夜周期、年龄、性别、环境温度、精神紧张和体力活动等因素的影响而发生变化。下面对体温的生理变动分别加以介绍。

个体差异 ①性别方面以女子的体温平均值比男子高。女性腋窝温度平均为37.27℃，男性为37.20℃，相差0.07℃；直肠温度：女性为37.55℃，男性为37.49℃，相差0.05℃。后两者在统计学上虽然有非常显著差异，但在临床应用上无实际意义，故男女体温可以共有一个正常值标准。②年龄方面：随着年龄的增长，体温有逐渐减低的倾向。大约每增长10岁便减低0.05℃。新生儿的体温调节功能尚未发育成熟，体温不规则，且易受多种因素影响。例如，可由于一阵大哭而使体温升高，也可由于洗个冷水浴而使体温降低4℃。此外，还容易受环境温度变化的影响。老年人体温偏低，由于他们活动较少，循环功能较弱，因此，对外界温度变化产生的代偿能力较低，不能耐受外界温度的激烈变化。

周期性变动 正常人体温在一昼夜之间呈周期性波动。一般是白昼高于黑夜。清晨0—4时最低，下午2—5时最高。一昼夜体温变化曲线有3次高峰。第一二次出现在早、午饭后1h左右，第三次高峰在下午5时以后。下午9时左右开始降低，到子夜则基本平稳，如此周而复始，波动值一般不超过0.5—0.7℃。体温的这种昼夜周期波动称为昼夜节律或日周期节律。过去曾认为这种昼夜周期可能与人们在夜间睡眠、白天清醒的节律有关，白天体温升高是由于肌肉的活动和食物的代谢而使产热增加，睡眠时体温降低，一部分可能由于身体不活动所致。但经过实验观察，体温的昼夜节律与肌肉活动无直接关系。正常人躺在床上不活动仍有昼夜节律。新生儿无昼夜节律，待体温调节功能完善时才出现昼夜节律。另外，有人曾对正常被试者作连续6个月的观察，在消除光线、时间、声音等所有外界影响的条件下仍有昼夜节律，不过其周期比地球自转周期(24h)稍长一些。例如，在第1、2个月其周期为24h24min，在第5、6个月其周期为24h47min。因此，特称之为自由运转周期。

其他 ①剧烈肌肉运动时体温可升高1.5℃。一个人经过4.8km长途跑步后，体温可高达40—41℃。这是由于运动时产生大量的热量不能及时散发所致。运动后30—60min，体温方能恢复正常。所以，临时测量体温时应该让患者安静休息一段时间后再进行。②外环境温度高时，体温也可能升高。如在气温37℃(而且湿度较大)烈日下暴露3—4h，人腋窝温度可达38℃，口腔温度达38.4℃，直肠温度达38.7℃。③精神紧张、情绪激动也可使体温一时性升高，个别机体甚至可升高2℃左右。临床有些原因不明、无法解释的发热可能就是由于精神情绪因素引起的。④进食也能使体温升高，饭后的一段时间(从食后1h左右开始，延续7—8h左右)虽然同样处于安静状态，体温要比未进食前升高。一般食后比饭前略升高0.2—0.7℃，此时口腔温度变化表现尤为明显。

体温的维持 正常体温之所以能维持相对稳定，是由于机体产热和散热两个过程动态平衡的结果。人在代谢过程中不断地产热，同时也可以在环境中从比其温度高的物体摄入热量。另一方面，机体又不断地向外界散发热量。产热和散热两个过程能够经常保持相对平衡，因此，正常人安静时的体温维持在37℃左右，而且在各种不同生理状态下，体温仍能稳定在正常范围之内。这是机体的体温调节机构对产热和散热过程进行协调和控制的结果。对产热与散热过程分别介绍如下。

产热 机体的热能来源于摄入体内的营养物质。这些物质在组织细胞内进行氧化代谢时产生的能量大部分是热能。机体内外环境发生变化时，产热过程也可随之变动。安静时，主要的产热器官是内脏器官及

脑等。其中肝、肠、肾的产热量占50%,肌肉产热量占20%,脑占20%,呼吸、循环系统占10%。运动和劳动时,肌肉产热量显著增加,骨骼肌成为主要的产热器官,直肠温度可上升到40℃。癫痫患者发作后体温升高也是由于骨骼肌强直收缩所致。在寒冷环境中,肌肉可出现寒颤以增加产热量。寒颤是骨骼肌一种不随意的震颤现象,是屈肌和伸肌同时产生高频率的收缩。寒颤是机体产热效率最高的方式,在体温调节中有一定意义。然而,当外界温度降低而机体尚未出现寒颤时,产热量已开始增加(10%—40%)。这种产热与肌肉收缩无关,故称为非寒颤性产热,它与内分泌因素如去甲肾上腺素、肾上腺素有直接关系。寒冷服习者,在甲状腺素参与下,骨骼肌对去甲肾上腺素的感受性增高,产热量可以增加。人和某些恒温动物(如狗、猫、兔等)的肾上腺素可影响肌肉和脑的代谢,也能增加产热量。交感神经强烈兴奋可使代谢率提高40%—60%。阻断交感干神经节或切断脊神经,则非寒颤性产热不再出现,说明非寒颤性产热可能是通过交感神经,增加儿茶酚胺类激素(去甲肾上腺素、肾上腺素)的分泌与释放而实现的。甲状腺素也可影响机体的产热过程,使产热量增加。甲状腺功能亢进患者,因甲状腺激素分泌增多,所以基础代谢率增高。

散热 人体代谢中产生的热量必须及时散发,否则体温将急剧升高。例如正常成年男子的基础代谢率为46.5W/m²[40kcal/(m²·h)],如果这些热量不从体表散失,则体温在1h内可升高11℃。

机体主要的散热部位是皮肤。在中国大部分地区,除酷暑季节外,通常外界气温低于机体表层温度。在此条件下,大部分体热可通过皮肤以辐射、传导和对流等方式散发于外界;一小部分则随呼吸、尿和粪等排泄物而散发。

(1) 辐射散热:辐射散热是机体以热射线(电磁波)的形式将热量传给外界较冷物体的一种散热形式。辐射散热不需要介质,热源体直接将热能传给另一物体。辐射散热的总热量取决于体表面积的大小以及皮肤与周围物体的平均温度差。机体有效辐射面积越大,散发的热量越多。四肢的表面积比较大,在辐射散热中起重要作用。皮肤温与气温差别越大,散热量也越多。在适宜的气候中,人在安静、正常穿着的情况下,以辐射散发的热量占机体产热量的60%。工作时,产热量增加,但以辐射散发的总热量并无明显增加。这是由于工作时皮肤温度并无明显增加的缘故。因此,机体在工作时,以辐射散发的热量在总产热量中的百分比明显减少。

(2) 传导和对流散热:传导散热是机体的热量直接传给与其相接触的较冷物体的散热形式。机体深部的热量以传导的方式传递到体表皮肤,再由皮肤直接传给与其接触的物体,如衣服等。大多数生物组织的导热度和水一样,而脂肪导热只有肌肉的一半,因此脂肪组织越多,体热散失越少。传导散热除了和皮肤与接触物体之间的温度差有关外,和物体的导热性能、机体表面积(随体位而异)关系也较大。如果皮肤与金属等良导热体接触,则散热量大。所以在寒冷环境中,手与金属物体接触易引起冻伤。临床高热患者使用冰袋、冰帽就是利用水的比热大,导热性能好的特点来降低体温的。

对流散热是指机体通过气体或液体进行交换热量的一种散热形式。人体的热量不断传给周围的空气层,由于空气的流动—对流,便将体热散发到空间。风速越大,皮肤周围不流动的空气层越薄,对流散热越快,散发的热量也越多。人类穿衣之所以能保温,就是因为衣服覆盖皮肤表层,两者之间的空气(不良导热体)不易出现对流的结果。

(3) 蒸发散热:蒸发散热是指当皮肤表面的水分蒸发时,由液体转变为气体将带走热量而使皮肤表面变冷。蒸发1g水可散失2.4kJ(0.58kcal)热。当外界温度等于或超过皮肤温度时,辐射、传导和对流等散热方式停止,此时蒸发散热成为唯一的散热方式。蒸发散热主要通过皮肤和呼吸道两条途径。由蒸发散失的水量取决于环境的湿度。当空气的湿度达到饱和时,皮肤的蒸发不再发生,而呼吸道的蒸发仍在进行。因为空气进入肺可被加温至体核温度,当它被呼出时由于温度升高,同样量的空气可带走更多的水分。在高温条件下,蒸发散热显得更重要。当气温为30℃时,蒸发散热量约为总散热量的25%,当气温高于30℃时,蒸发散热随温度升高呈线性增加,以补偿辐射和对流散热之减少。

皮肤蒸发散热可分为两种形式:不感蒸发和发汗。不感蒸发指体内水分直接透出皮肤和粘膜(主要是呼吸道粘膜)表面,并在未形成明显的水滴之前就被蒸发的一种散热形式。身体所有的体表都以相同的速率持续地进行不感蒸发,而且不受环境条件的影响。人体每日以不感蒸发散失的热量约为1 680kJ(400kcal)。

发汗散热是指通过汗腺的分泌物——汗液在蒸发表面上形成明显的汗滴后,再进行蒸发散热的方式,所以又称为可感蒸发。

当外界气温升高时,可反射性引起汗腺分泌汗液,称为温热性发汗,最大分泌率可达1.7L/h,通常24h内最大分泌量可达12L。若每小时蒸发1.7L汗液,可散失4.2MJ的热量,每日蒸发12L汗时,则可散发近30MJ的热量。如果汗水从身上滚落或被擦掉,并未蒸发,则无散热作用,这种发汗仅仅是体液的丢失而对散热是无效的。发汗速度受劳动强度、环境温度和湿度、风速以及机体对高温的适应程度等因素的影响。

体温的中枢调节 早期实验发现,刺激下丘脑前部能使皮肤血管扩张及出汗,损伤该部则出现体温升

高,而刺激下丘脑后部则出现寒颤,损伤之则体温下降。现知控制体温的中枢在视前区及邻近的下丘脑前部,其中混合存在较多的热敏神经元及少数冷敏神经元,是中枢温度感受器的主要部位,对体温调节最为敏感。对这些部位加温,可使热敏神经元兴奋而促进散热反应,抑制产热反应;若对此部位施行冷却,则冷敏神经元兴奋而出现相反的反应。如果刺激下丘脑后部,则反应并不显著,可能下丘脑后部是接受外周及中枢温度感受器信息而进行整合处理的部位,并调节产热和散热过程,使体温保持相对稳定。由此可见,正常体温的维持是体温调节中枢对内外各部温度信息进行产热和散热过程综合调节的结果,可用调定点(set point)学说进行解释。调定点是指产热与散热达到平衡、体温调节反应处于最低水平状态时的临界体温值。体温超过或低于此临界值,则迅速引起产热或散热反应,使体温回复到调定点水平。下丘脑前部的热敏神经元可能起主要作用,对温度的感受有一定的阈值,正常人一般为37℃左右,当中枢温度稍有升高则神经元活动增加,散热加强而产热减弱;反之亦然,使体温回复到调定点水平。机体发热则是由于致热原使热敏神经元对温热的敏感性降低,阈值升高而调定点上升,以致在较高的体温时方能产生散热反应,从而表现为发热。

体温升高 有生理性体温升高和病理性体温升高。剧烈运动时即可出现生理性体温升高;病理性体温升高有过热及发热两种情况,过热是由于机体产热过多(如甲状腺功能亢进、癫痫等),散热过少(如先天性汗腺缺乏症、中暑、大面积深度烧伤所形成的疤痕等),或因体温调节中枢受损和体温调节障碍(如颅脑损伤、脑溢血、脑震荡等)所致。发热则由于在致热原作用下,体内体温调定点水平上移所致,如上述(见"发热"条)。

发热

发热(fever)是指在致热原作用下,体温调节中枢调定点上移,使机体在高水平上进行体温调节活动,表现为限制性体温升高,同时伴有一系列功能和代谢变化的一种病理过程。

发热应与过热(hyperthermia)相区别。过热是指体温调节发生障碍而使体温被动性和失控性升高,体温调定点没有变化,实际体温超过调定点水平,见于中暑等。

发热是临床常见症状之一,是疾病的一个重要信号,也是许多疾病特别是感染性疾病所共有的一种病理过程。

发热的原因和分类 许多体内、外因素都可作为发热的原始病因,按其性质分为两种类型。

感染性发热 由各种生物病原体及其成分和产物引起的发热称为感染性发热,如感染细菌、病毒、支原体、立克次体、螺旋体及寄生虫后所引起的发热。据统计,在所有发热中,感染性发热占50%—60%。

非感染性发热 凡由生物病原体以外的因素所引起的发热称为非感染性发热,多见于:①无菌性炎症:如各种理化因子和广泛组织损伤所引起的发热,无菌性大手术和心肌梗死后引起的发热。②变态反应性疾病:如风湿热、系统性红斑狼疮、血清病和某些药物过敏所引起的发热。③恶性肿瘤:某些恶性肿瘤如淋巴瘤、骨肉瘤、肾癌、白血病和恶性组织细胞病等常伴有发热。

发热的机制 能引起发热的物质称为致热原。按其来源和作用,可将致热原分为外源性致热原和内源性致热原,详见"致热原"条。

发热的时相及热代谢特点 多数发热的临床经过可分为三个时相,且各具特点。

体温上升期 此期由于体温调定点上移,使机体产热过程增强、散热过程减弱,体温不断上升。此期内由于下丘脑发放的冲动沿交感神经到达效应器,引起皮肤血管收缩、体表温度下降,从而刺激皮肤冷感受器,使患者自感发冷甚至畏寒;因皮肤竖毛肌收缩,可出现皮肤"鸡皮征";因汗腺分泌受抑,使皮肤干燥,散热减少。下丘脑冲动沿运动神经下传到骨骼肌,可使骨骼肌产生不随意的节律性收缩,表现为寒颤,使机体产热增加。

高峰期 当体温上升到调定点新高度后,进入此期。此期特点为产热增加,散热也相应增加,达成新的平衡,体温维持在一高水平上。此期主要表现为皮肤血管扩张,血流量增加,患者有酷热感。

退热期 在致热原作用逐渐消失后,体温调定点降至正常水平。此期皮肤血管进一步舒张,汗腺分泌增多,使散热强于产热,体温逐步回降至正常。

发热时机体代谢和功能变化 包括:

代谢变化 发热时机体分解代谢增强,一般体温每升高1℃,基础代谢率提高13%。①糖代谢:发热时肝糖原和肌糖原大量分解,糖原异生作用增强,可使血糖升高,甚至出现糖尿。②脂肪代谢:在糖类摄入不足情况下,脂肪分解加强,大量脂肪被动员且氧化不全,可引起酮血症和酮尿。长期发热者,因体脂消耗而呈消瘦。③蛋白质代谢:发热患者特别是感染性发热者,蛋白质分解加强,出现氮质血症,加上蛋白质摄入不足、吸收减少,机体处于负氮平衡状态,使患者血浆总蛋白和白蛋白水平下降,抗体生成减少,抵抗力下降。④维生素代谢:发热时因食欲不振和消化液分泌减少,维生素摄入和吸收减少,加上代谢亢进,维生素消耗增多,故发热机体常有维生素缺乏,特别是维生素B族和C的缺乏。⑤水、电解质代谢:在体温上升期和高峰

期，因抗利尿激素和醛固酮分泌增多，出现体内水、钠潴留和尿量减少，不利于毒物和毒素的排泄，故应鼓励患者多饮水；在体温下降期，由于大量出汗和排尿，可引起机体脱水，故也需注意补充水分。发热时组织分解加强，钾自细胞内释出，肾脏排钾也增多，所以长期发热可引起机体缺钾。发热时，因乳酸、酮体等酸性代谢产物生成增多、排出减少，可以发生代谢性酸中毒。

功能变化　发热时机体内有多系统功能改变。①神经系统：一般说来，在发热初期，因中枢神经系统兴奋性增强，患者常有烦躁、失眠，因脑膜血管扩张，可致头痛。高热对中枢神经系统功能影响较大，患者多表现为淡漠、嗜睡，有的会出现幻觉、谵妄，甚至昏迷和抽搐。②循环系统：发热时，因交感神经兴奋和血温升高而刺激心脏窦房结，通常引起心率增快，一般体温每升高1℃，心率增加10—20次/min。在体温上升期，因心率增快，心收缩力增强、阻力血管收缩，血压可略有升高；在体温下降期，由于小血管扩张及出汗较多而引起血容量减少，血压可以降低，高热骤退者可能发生虚脱。③呼吸系统：因血温升高和酸性代谢产物刺激，呼吸中枢兴奋性增强，发热患者常表现为呼吸深快，有利于散热和增加通气量。若二氧化碳排出过多，可引起呼吸性碱中毒。如果高热伴呼吸浅、慢或呼吸不规则，常提示中枢神经系统受损。④消化系统：由于交感神经兴奋性增高，发热时常有消化功能异常，表现为食欲下降、胃肠蠕动减慢、消化腺分泌减少、食物发酵腐败过程加强，严重时甚至会引起自体中毒。年老体弱者发热，更易引起便秘和鼓腹胀气。

发热的生物学意义　发热是动物在进化过程中保留下来的一个重要防御适应性反应。一定程度的发热可激发机体的各种防御反应，有利于机体消除感染，维持正常生命活动。这主要是通过体温升高增强白细胞游走性，并促使其分泌抗菌物质如过氧化氢、超氧阴离子和溶菌酶等；促进T淋巴细胞增殖和B细胞产生抗体；促进细胞产生干扰素等细胞因子等。但并非发热在任何情况下都是对机体有利的，例如肿瘤性发热会增加机体的消耗，心肌梗死患者发热会加重心脏负荷。高热惊厥、昏迷可危及生命。因此对发热生物学意义的估价，应对具体患者作具体分析，不能一概而论。

过去认为，厌食、乏力、抑郁等是发热的副反应，近年来发现它们可由致热原直接产生，而提出发热综合征(fever syndrome)的概念。

根据对发热生物学意义的认识，目前认为对一般发热应重点查明病因，不急于解热；对体温过高(>40℃)患者有明显不适、抽搐、惊厥、意识障碍者，恶性肿瘤患者发热，原有心脏损害者发热等均应及时解热。

致热原

能引起人体发热的物质，称为致热原(pyrogen)。致热原有外源性和内源性两类。

外源性致热原　外源性致热原(exogenous pyrogen)包括细菌及其毒素、真菌、抗原抗体复合物、原胆烷醇酮等。革兰阴性杆菌壁含的细菌内毒素是一种具有较强致热作用的外源性致热原，其化学成分是脂多糖复合体，致热性成分主要是其中的脂质A。内毒素耐热，需160℃下热2h才能灭活，通常的灭菌方法难以将其灭活。因此，在制备药液或生物制品过程中，易被其污染。临床上输血或输液所引起的发热反应，多数是由于污染了细菌内毒素所致。由于细菌内毒素的分子量很大(约1000 000—2000 000)，从液体中清除内毒素的最有效的方法是采用微孔滤膜过滤。此外，革兰阳性菌感染也可引起机体发热。当向家兔静脉内注入10^7—10^8个葡萄球菌或肺炎双球菌时，即可引起发热。甚至注射死菌也可引起发热，葡萄球菌的外毒素——肠毒素和链球菌A属的红斑性毒素的致热原性质也已被证实。病毒、细菌、霉菌产物、螺旋体、抗原-抗体复合物等外源性致热原，都不直接作用于下丘脑体温调节中枢，其主要作用在于促使机体产生和释放内源性致热原而引起机体发热。

内源性致热原　内源性致热原(endogenous pyrogen，EP)是一些由多种细胞产生的致热物质的统称，其致热作用缺乏严格的种属特异性。由于早期曾自白细胞提取出来，故曾用名"白细胞致热原"。实际上EP可以由不同种类的细胞或同类细胞的不同基因编码所产生，主要有以下5种。

白细胞介素-1　白细胞介素1(interleukin 1，IL-1)主要由激活的单核巨噬细胞产生，但近年来陆续发现，几乎所有细胞都能产生IL-1或IL-1样因子。各种致病性微生物及其产物、抗原抗体复合物等均能刺激巨噬细胞产生和释放IL-1，其中以内毒素的作用最强。静脉注入IL-1能引起不同种属动物发热，一般小剂量(0.5μg/kg)引起单相热，大剂量(2μg/kg)引起双相热，这双相热与IL-1促进其他EP产生有关。把微量IL-1注入大鼠下丘脑测得各热敏神经元放电减弱，冷敏神经元放电增强。使用细菌脂多糖(LPS)引起发热时，可测得血浆IL-1明显增多，因IL-1具有过去所称的白细胞致热原的一切特性和生物学效应，故现在认为白细胞致热原就是IL-1。

肿瘤坏死因子　人类肿瘤坏死因子(tumor mecrosis factor，TNF)是一种由157个氨基酸组成，分子量17 000的单体聚合而形成的三聚体蛋白质，由巨噬细胞产生，具有杀伤肿瘤，导致肿瘤细胞坏死的作用，内毒素刺激巨噬细胞可大量产生TNF。TNF能直接作用于下丘脑

引起发热。TNF1μg/kg 对人即有高度致热作用。向兔耳缘静脉注射 TNF 1μg/kg 引起单相热，10μg/kg 引起双相热，其热型曲线与 IL－1 引起的相同。此时，血浆中可测出 IL－1，提示大剂量 TNF 在体内还能诱导 IL－1 产生，此第二个热峰是通过 IL－1 引起的。

干扰素　干扰素（interferon，IFN）为细胞对病毒、内毒素等作用的反应产物，能诱导细胞对病毒感染产生抗性。IFN 分 α、β、γ 三类，IFNα 和 IFNγ 有较强的致热作用，对各种哺乳动物均有较强的致热效应，以 0.1—1μg/kg 由基因重组而合成的人 IFNα 注入人体后，2h 内可引起发热。向兔耳静脉内注射 IFNα 可产生单相热，在 80—90min 内出现高峰，IFN 能直接刺激下丘脑合成前列腺素 E_2 而引起发热，故 IFN 也属内源性致热原。

白细胞介素－6　人类白细胞介素－6（interleukin-6，IL－6）主要来自巨噬细胞和淋巴细胞（见“白细胞介素”条），IL-1、TNF 及脂多糖均能刺激其产生和释放。静注 IL－6（0.5－5μg/kg）或脑室内注入 IL－6 均能引起家兔发热，且可被吲哚美辛（消炎痛）阻断。大鼠的 LPS 发热与血浆 IL－6 增加密切相关，预用 IL－6 抗血清可使 LPS 发热受抑制。

巨噬细胞炎症蛋白－1　巨噬细胞炎症蛋白（macrophage inflammatory protein 1，MIP－1）是一种肝素结合蛋白，来自单核细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞，且有致炎作用，故名。分子量 8 000，由 69 个氨基酸组成。MIP－1 能引起家兔剂量依赖性发热反应。

产致热原细胞　是指产生和释放内源性致热原的细胞，主要是单核细胞和巨噬细胞，此外，中性粒细胞、淋巴细胞、天然杀伤细胞（NK 细胞）、血管内皮细胞、神经胶质细胞、树状突细胞、郎格汉斯细胞、黑素瘤细胞、小胶质瘤细胞、成人 T 淋巴白血病细胞等几乎所有试验过的细胞都可产生。生成致热原的细胞平时无 IL－1 贮存，当受到刺激或被细菌内毒素激活时，则诱导 IL－1 基因表达，30min 就可在细胞内检测到 IL－1，1h 就能在细胞外检测出 IL－1 的活性，3h 达到最高峰，随后降低，6h 后维持在较低而稳定的水平，至 48h 已检测不出。

发热机制　一般认为发热是由于 EP 作用于体温调节中枢，使“调定点”（温阈）上移所致。产致热原细胞所产生的 EP，经血流通过血脑屏障到达下丘脑体温调节中枢引起发热。近年来发现 EP 随血流至下丘脑是通过室周器（circumventricular organ，CVO），这是由毛细血管孔状连接的内皮细胞构成的特殊终板血管器（DVLT），位于第三脑室的嘴侧壁视上隐窝处，靠视前区，EP 随血流透过 DVLT 毛细血管由此到达下丘脑体温调节中枢。在视前区－下丘脑前部（PO/AH）存在对局部脑血温度变化敏感的中枢性温度感受神经元，即热敏神经元和冷敏神经元，它们对体温的调节就象恒温调节器。正常情况下它们将调节器上置“调定点”于一定的水平（37℃）。假如体温偏离此值时，则通过各种反馈调控系统，将信息传递给中枢性温度感受神经元，改变其放电的频率，调整产热中枢与散热中枢的兴奋性，使体温维持在相对恒定的范围内。实验证实，给动物静脉内注射伤寒菌苗后 14min，即可见热敏神经元放电几乎完全消失，机体散热反应减弱；继之，在 23min 时，冷敏神经元放电频率显著增高，动物的直肠温度升高。上述实验表明 EP 作用的部位是 PO/AH 的体温调节中枢，通过改变放电活动引起发热。发热是“调定点”调至高于正常温度（37℃）水平，使机体的散热过程和产热过程在高水平上平衡。但是，这时 PO/AH 对温度变动的敏感性仍然保存，例如在该区加热时，仍能抑制体温上升，而在其冷却时仍可使体温上升加强。人体发热时，仍保存体温昼夜周期性波动节律，即早晨最低，傍晚最高，可是温度调节的精确度较差，24h 内波动幅度往往大于正常的范围。

关于内源性致热原作用于 PO/AH 的机制，是通过某些生物活性物质如前列腺素 E（PGE）及单胺（5-羟色胺等），并以第二信使环化腺苷酸（cAMP）等为中介来实现的，上述活性物质又称发热的化学介质。内源性致热原作用可以归纳为：①内源性致热原在 PO/AH 引起 PGE 释放。给猫注射 EP 后引起发热的同时，脑脊液内 PGE 浓度比发热前增高 2.4—4 倍。PGE 灭活主要在肺脏内，故外周静脉内注射 PGE 不能引起发热，而由颈动脉注射则能引起发热。动物脑室内注射花生四烯酸能迅速引起发热，不能被 PGE 拮抗剂所阻断，可见 PGE 合成前体花生四烯酸的其他衍生物对发热也起介导作用。②内源性致热原可能通过 PGE，使下丘脑环腺苷酸（cAMP）浓度增高。脑脊液内 cAMP 升高与体温的升高呈明显的相关。向兔的 PO/AH 内注人 cAMP 或双丁酰环腺苷酸（db-cAMP）时，可使兔耳血管收缩及直肠温度迅速上升。用 PGE 或内源性致热原引起兔、猫发热时，脑脊液中 cAMP 的含量比发热前增高，因此，可能是 PGE 作用于细胞膜上受体而激活腺苷酸环化酶，使 cAMP 产生增多，可使神经元突触后膜蛋白质磷酸化，影响膜对离子的通透性，导致神经元放电频率改变，从而使体温调节中枢的“调定点”上移。③内源性致热原也可能通过 cAMP 增多而升高下丘脑组织液中 Na^+/Ca^{2+} 的比值，在比值上升同时引起体温调节中枢“调定点”上移。给动物侧脑室灌流生理盐水可使体温上升，若改灌流含钙（$CaCl_2$）溶液则引起散热反应。下丘脑内钠增加而引起的发热可能是一种“钠热”。

发热的基本机制包括三个环节。第一个环节是激活物的作用，刺激物激活产致热原细胞，产生和释放内源性致热原，并作为“信使”经血流传递至 PO/AH 体温调节中枢；第二个环节是共同中介环节，在体温调节中枢内内源性致热原通过化学介质作用使温敏神经元改

变放电频率及其强弱，使“调定点”上移。“调定点”上移后，正常的体温就变为“冷”刺激，促使体温中枢发出神经冲动，引起体温的重新调节；第三个环节是效应部分，中枢发出的神经冲动一方面通过交感神经使皮肤等浅层血管收缩、血流量减少，使散热反应减弱。另一方面冲动通过运动神经引起寒战，同时皮肤血管收缩，皮肤温度下降。经冷觉感受器传入冲动至中枢也可引起寒战，寒战使骨骼肌产热增多，因此，产热大于散热，体温上升直至与体温调节中枢“调定点”相当的水平。

酶

在生物体内由活细胞产生的具有催化作用的物质称为酶(enzyme,E)，因此，酶是生物催化剂。体内物质代谢的各种化学反应，几乎全都依靠酶的催化作用而完成的。

酶作用特点 酶是生物催化剂，具有一般催化剂的特性。但迄今为止，已知的酶，除极少数为核酸外，其本质均为蛋白质。除具有蛋白质特有的理化性质而外，其催化作用和一般催化剂有所不同，主要表现在下述四方面：

高度催化效率 在相同的条件下，酶的存在可以使一个化学反应的反应速度大大地加快。由于酶催化的反应与非酶催化的反应以及非催化反应的反应历程是不同的，所以很难作定量比较，一般认为酶可提高反应速度达 10^6-10^{12}倍。碳酸酐酶的催化反应，是目前已知最快的酶催化反应之一，此酶催化下列反应：$CO_2+H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$，每个酶分子在1s内，可使$10^5$个二氧化碳分子发生水合反应，酶的催化反应比非酶反应要快10^7倍。又如脲酶在pH7.0、20℃时，催化尿素水解比非催化反应快10^{14}倍。由于酶的高度催化效率，以致物质代谢中物质究竟循何种通路而转变，基本上决定于酶的存在与否。

高度专一性 一般地说，酶具有两方面的专一性：一方面对于被作用的反应物是专一的，另一方面对于被催化的反应是专一的。被酶作用的反应物，通常称为底物(substrate,S)。所以一种酶通常只催化特定的底物进行特定的反应。酶的专一性一般分为下述3类：①绝对专一性：不同的酶其专一的程度很不相同。有的酶只作用于一种底物产生一定的反应，称为绝对专一性。如脲酶只能催化尿素水解成 NH_3 和 CO_2，而不能催化甲基尿素水解。另一例子是DNA聚合酶I，催化4种脱氧核苷酸的单体合成DNA，在合成时要求有一条DNA链作为模板，合成的DNA链的脱氧核苷酸排列顺序完全由模板链的排列顺序决定。②相对专一性：多数酶能作用于一类化合物或一型化学键，这种专一性称为相对专一性。如脂肪酶除催化脂肪水解外，还能催化某些酯类的水解，表现对化学键(酯键)的专一性。蛋白酶可以催化肽键水解。不同的蛋白酶对组成肽键的氨基酸乃至肽链的结构有不同的要求，故其专一性很不相同，一般均属于族专一性的酶。③立体化学专一性：所谓立体化学专一性，主要从底物的立体化学性质来考虑的一种专一性，可分为光学专一性和几何专一性。所谓光学专一性也就是一种酶只能催化一对镜象异构体(即光学异构体)之一，而对另一异构体则不起作用。乳酸脱氢酶就是具有光学专一性的酶，仅能催化L(+)乳酸，而不能催化D(-)乳酸。

一种酶具有几何专一性就是指这种酶只能催化两种几何异构体之一。例如延胡索酸酶催化延胡索酸(反丁烯二酸)转变为苹果酸，而不能作用于马来酸(顺丁烯二酸)。

高度可调节性 许多酶能根据其环境中的代谢信号，改变其组成与构象，进而改变其催化活性。酶的调节控制的方式很多，除了酶浓度调节(包括诱导或抑制酶的合成及调节酶的降解)外，有酶原的活化、共价修饰调节和别构调节等，通过调节，酶的催化活性可发生快速而强烈的改变。

高度不稳定性 酶是一类蛋白质，因此凡使蛋白质变性的各种因素，均可导致酶失去活性，如高温、强碱、强酸等。

酶的分类与命名 按照国际酶学委员会的规定，酶依据催化反应的类型可分为以下6类：①氧化还原酶。②转移酶。③水解酶。④裂合酶。⑤异构酶。⑥合成酶。论文中常在一个酶的后面注有“EC”(代表国际酶学委员会)和一个四个数字的号码，它代表酶的特殊编号，每一个酶的编号都不相同。编号四个数字的第一个数字表示酶类，第二个数字表示类以下的大组，第三个数字表示大组下面的小组，第四个数字是小组中各种酶的流水编号。按“EC”命名法则，乳酸脱氢酶应称为L-乳酸：NAD^+ 氧化还原酶，编号为EC1、1、1、27。第一个“1”表示氧化还原酶类，第二个“1”表示底物供体基团是CH-OH基，第三个“1”表示受体底物是 NAD^+ 或 $NADP^+$，第四个数“27”表示在以 NAD^+ 或 $NADP^+$ 为受体这一小组酶的流水编号。除国际酶学委员会规定的这一系统命名法，还有一种延用至今的习惯命名法，一般以底物加反应类型进行命名，如蛋白水解酶，乳酸脱氢酶，磷酸己糖异构酶等。通常水解酶类，只用底物名称即可，如蛋白酶、淀粉酶、胆碱酯酶等。

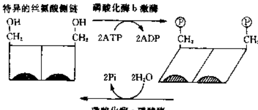
酶活性的调节 调节作用是酶和一般无机催化剂不同的一个重要性质。酶的调节作用多种多样，有调节和控制酶的合成及降解；有通过酶原的活化来调节酶的活性；有通过酶的化学修饰来激活或抑制酶的活性，其中以磷酸化及脱磷酸反应最为重要；有别构酶的调节；有通过离子浓度、配基浓度、某些配基之间浓度的比值来调节控制酶活性等。

酶原激活 有些酶(绝大多数是蛋白酶)在细胞内合成及初分泌时,没有活性,称为酶原。酶原在一定条件下,可转化成有活性的酶,此过程称为酶原激活。酶原的激活过程几乎全部是酶原分子受蛋白酶水解,去除分子内肽链的一处或多处(见表)使分子构象发生一定程度的改变,从而形成酶的活性中心。例如胰蛋白酶原由肠激酶或胰蛋白酶分解去除其N末端六肽,引起分子构象改变,自动地形成了活性中心。酶原激活的生理意义在于避免细胞产生的蛋白酶对细胞进行自身消化,并使酶在特定的部位和环境中发挥作用,保证体内代谢的正常进行。

胃、胰、血液中一些蛋白水解酶原的激活过程

	酶	酶原名称	激　活　过　程
胃	胃蛋白酶	胃蛋白酶原	胃蛋白酶原 $\xrightarrow[\text{胃蛋白酶}]{H^+\text{或}}$ 胃蛋白酶+6个多肽碎片
胰	胰蛋白酶	胰蛋白酶原	胰蛋白酶原 $\xrightarrow[\text{肠激酶或胰蛋白酶}]{}$ 胰蛋白酶+6肽
	胰凝乳蛋白酶	胰凝乳蛋白酶原	胰凝乳蛋白酶原 $\xrightarrow{\text{胰蛋白酶}}$ α-胰凝乳蛋白酶+2个二肽
	羧肽酶	羧肽酶原	羧肽酶原 $\xrightarrow{\text{胰蛋白酶}}$ 羧肽酶+几种碎片
	弹性蛋白酶	弹性蛋白酶原	弹性蛋白酶原 $\xrightarrow{\text{胰蛋白酶}}$ 弹性蛋白酶+几种碎片
血液	凝血酶	凝血酶原	凝血酶原 $\xrightarrow{\text{凝血因子 Xa, V}, Ca^{2+}}$ 凝血酶+肽段
	纤溶酶	纤溶酶原	纤溶酶原 $\xrightarrow{\text{致活剂}}$ 纤溶酶

化学修饰调节 有些酶可在其他酶的作用下,将酶结构进行化学修饰,使该酶在活性(或高活性)形式和非活性(或低活性)形式之间进行相互转变,这种调节称为化学修饰调节。化学基团与酶分子以共价键相连,所以也可称为共价修饰调节。大多数的化学基团修饰都是通过磷酸化/脱磷酸来调节酶活性的,个别的酶也可受到腺苷化/脱腺苷、ADP-核糖苷化/脱ADP-核糖的修饰调节。人体组织中糖原磷酸化酶有两种形式,糖原磷酸化酶a和糖原磷酸化酶b,前者活性高,分子中共价结合两个磷酸基团(此酶有两个亚基,各链有一个磷酸基团);后者活性低,无磷酸基团,这两种形式在酶的催化下可相互转变(见图),酶被化学修饰后,由于空间结构发生了改变而引起催化活性的改变。



磷酸化酶的修饰反应

由于化学修饰调节也是酶促反应,因此可将化学信号大幅度地放大,再者酶促反应又可连锁进行,即第一个酶发生酶促化学修饰后,被修饰的酶又可催化另一种酶分子发生化学修饰,每修饰一次,就可将最初调节因子的信号放大一次,从而出现级联式的放大效应,使代谢速度在瞬间内即有明显的变化,以适应机体的需要。

别构调节 一些特异性的代谢物分子非共价地结合到某些酶的活性中心以外的部位,通过酶分子空间构象的改变来调节酶的活性,这种调节称为别构调节。受别构调节的酶称别构酶,一般由多种亚基组成。导致别构作用的物质称别构效应剂,一般是细胞中重要的代谢物,可以是酶的底物,也可以是多酶体系的终产物,或其他小分子物质。别构酶一般是代谢通路中的关键酶,因此,效应剂浓度的微小变化,通过对别构酶构象的影响,可以快速调节代谢的强度、方向、乃至能量代谢的平衡,维持了细胞内代谢的稳态平衡。如胆固醇合成通路中β羟β甲戊二酸单酰辅酶A还原酶是其关键酶,当胆固醇在细胞内含量增高时,可作为别构抑制剂快速控制此酶而减少胆固醇的合成。

酶量调节 酶蛋白含量可通过对其合成或降解进行调节,以前者为主。通常将加强酶合成的化合物称

为诱导剂(inducer),减少酶合成的化合物称为阻遏剂(repressor),或辅阻遏剂(corepressor)。诱导剂和阻遏剂可在转录水平或翻译水平上影响酶蛋白的合成,其中以影响转录较为常见。这种调节作用要通过一系列蛋白质生物合成环节,所以调节效应出现较迟,一旦酶诱导合成,其调节的效应持续时间较长,即使除去诱导剂,酶仍能保持活性,直至酶蛋白降解为止。调节酶合成的有底物、产物、激素和药物等,某些代谢通路中的关键酶常受到底物的诱导,使特异的基因开放,经过转录、翻译,合成催化该底物的酶,如在进食后体内多种氨基酸浓度增加,可诱导氨基酸分解酶系中催化起始反应的酶合成增强,这对维持体内游离氨基酸的浓度的相对恒定有一定的生理意义。有些代谢终产物可阻遏代谢通路上的关键酶的合成,如δ氨基γ酮戊酸(ALA)合成酶,催化琥珀酸单酰辅酶A和甘氨酸合成ALA,是血红素合成中的限速酶,它会受到血红素合成酶系中的终产物血红素的反馈阻遏,防止产物堆积。激素更是调节酶合成的重要因素,如胰岛素能诱导糖分解和脂肪酸合成通路中的关键酶,促进糖的利用和脂肪酸的合成。此外很多药物和毒物可诱导肝细胞微粒体上一些药物代谢酶合成,从而促进本身或其他药物的氧化失活。

酶缺陷 体内代谢反应既是一系列酶促催化的连锁反应,酶的缺陷常导致代谢障碍。已知的许多先天性代谢障碍中,绝大多数系由于酶缺陷所致。单一的基因突变虽然只影响一个酶或一个反应的障碍,却能引起一系列的代谢失常,可出现以下几种代谢失常类型。

代谢产物缺乏 酶的缺陷导致该酶催化产生的代谢产物缺乏而致病。如黑素细胞的黑素小体中含酪氨酸酶,可催化酪氨酸羟化为二羟苯丙氨酸,再进一步氧化、聚合,形成黑素。泛发型白化病患者即由于黑素细胞中缺乏酪氨酸酶,不能形成黑素,致使皮肤、粘膜、毛发、眼睛等处白化而致病。患者不耐日光曝晒,虹膜呈红色,双目羞明。

酶底物堆积 由于酶的缺陷,其底物堆积而致病,如糖原降解有关的任何一个酶的缺陷,均可导致糖原累积症。缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸三种支链氨基酸经同一转氨酶催化而产生的三种支链α酮酸,正常时均可由同一种脱氢酶催化其氧化脱羧而分解。此脱氢酶缺陷可导致此三种α酮酸堆积,间接引起此三种支链氨基酸在血中堆积,同时α酮酸还原形成的α羟酸也相应增多,可致出生后早期呕吐、肌痉挛、呼吸困难及智力缺陷等症状、尿中出现槭树糖气味、称为槭树汁尿症(maple syrup disease)。

代谢途径转向而旁产物堆积 酶缺陷而底物堆积时,可经代谢支路转变成旁产物而致病。如肝脏苯丙氨酸羟化酶缺陷,苯丙氨酸不能转变成酪氨酸,可使苯丙氨酸及其支路代谢产物苯丙酮酸、苯乙酸等在体内蓄积,汗、尿中可因苯乙酸增多而有霉味。过多的苯丙氨酸进入神经组织可抑制多巴胺及去甲肾上腺素合成,导致正常神经递质不足而影响智力发育。

产物反馈抑制失常 代谢产物对代谢通路中限速酶的抑制具有自身调节的意义。酶缺陷而产物减少,可影响此种自身调节,导致病变。如自毁容貌综合征即由于缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)而中断了嘌呤核苷酸合成的补救通路,影响次黄嘌呤核苷酸(IMP)及鸟嘌呤核苷酸的合成,但却减少了对嘌呤核苷酸从头合成的反馈抑制,以致其主要通路反而大量合成IMP,并进一步降解为尿酸,使尿中尿酸增多,易致尿路结石,大量尿酸在关节内沉着而发生痛风性关节炎。脑内嘌呤的失常可导致患者自我伤残的神经精神症状。

对药物反应失常 药物在体内活化而产生作用,通过代谢而灭活。酶缺陷则可导致药物代谢失常而改变其作用。如异菸肼抗结核的作用通过乙酰化作用而灭活,缺乏乙酰化酶者则影响其灭活,可导致异菸肼蓄积中毒而出现神经症状。

辅酶

酶发挥催化作用时,往往需要存在能与酶疏松结合而分子不大的非蛋白质的有机物质,称为辅酶(coenzyme)。酶的纯蛋白质部分即脱辅酶可与辅酶结合形成全酶,才能显示出酶活性。由于辅酶与脱辅酶结合疏松,且辅酶分子小,故可用透析的方法将辅酶与脱辅酶分开。如果此种有机物质与脱辅酶结合紧密,甚至是共价结合,则应称为辅酶基,就不能藉透析而分开。但是实际上常将此类酶辅基不严格地包括在广义的辅酶之中。

目前已知绝大部分B族维生素参与辅酶的组成,或其本身即为辅酶,在物质代谢中发挥重要的作用,而许多维生素缺乏症状就是由于此类辅酶的缺少,以致有些物质代谢不能顺利进行所引起。虽然导致缺乏症各种症状的机制还有待进一步研究,但B族维生素参与辅酶作用的方式大多已比较清楚,关于此类辅酶与B族维生素的关系可参考下表。

需要辅酶参与作用的酶促反应并不限于此类维生素参与的作用,现根据其酶促反应类型分述如下。

参与氧化还原反应的辅酶 (1)烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸($NADP^+$):分别称为辅酶Ⅰ和辅酶Ⅱ,是多种脱氢酶的辅酶,受氢后分别还原为NADH及NADPH。常见的乳酸脱氢酶、谷氨酸脱氢酶等均以此作为辅酶,但有些以NAD^+为辅酶,有些以$NADP^+$为辅酶。有些则两者皆可。

B族维生素的辅酶形式及主要作用

B族维生素	辅酶形式	主要作用
硫胺素(维生素 B_1)	硫胺素焦磷酸(TPP)	α酮酸氧化脱羧或酮基转移作用
硫辛酸	6,8-二硫正辛酸(L<S S>)	α酮酸脱氢氧化
泛 酸	辅酶 A(CoA)	酰基转移作用
核黄素(维生素 B_2)	黄素单核苷酸(FMN)	氢原子转移
	黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)	氢原子转移
烟酰胺(维生素 PP)	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)	氢原子转移
	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸($NADP^+$)	氢原子转移
维生素 B_6	磷酸吡哆醛(PAP)	氨基酸代谢
生物素(维生素 H)	生物素	羧化作用
叶 酸	四氢叶酸(THFA)	"一碳基团"转移
维生素 B_{12}	5-甲基钴铵素	甲基转移
	5-脱氧腺苷钴铵素	

(2) 黄素类辅酶:黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD),是多种黄素蛋白的辅基,许多氧化酶或脱氢酶为黄素蛋白,FMN 或 FAD 在其中起了受氢或递氢的作用,因而在这些酶作用时,此类酶辅基的作用是关键性的,其结构中的黄素部分可进行可逆性还原,形成 $FMNH_2$ 或 $FADH_2$。如氨基酸氧化酶、胺氧化酶等以 FAD 作为酶辅基,线粒体上的 NADH 脱氢酶则以 FMN 作为酶辅基。

(3) 辅酶 Q:属苯醌,又称泛醌(ubiquinone)。其侧链为异戊烯基单位联成的长碳链,呈脂溶性,还原时其苯醌部分形成氢醌,是线粒体膜上传递氢的重要成分,严格地说,并不属于辅酶。

(4) 血红素类:血红素(heme)是多种血红素蛋白的辅基,包括血红蛋白、肌红蛋白、多种细胞色素、过氧化氢酶、过氧化物酶等。血红蛋白、肌红蛋白及过氧化氢酶等的血红素与细胞色素 b 的结构类似,属 b 型血红素,而 a 类及 c 类细胞色素中则分别为血红素 a 及血红素 c,均为原卟啉与 Fe^{2+} 的络合物,但侧链稍有差别。除了血红蛋白与肌红蛋白参与氧的运输和利用外,其他均以其中 Fe 的氧化还原参与电子传递而发挥其作用。

参与转移反应的辅酶 (1) 硫胺素焦磷酸(TPP):又称辅羧化酶,因为它参与 α 酮酸的脱羧,具有转移二氧化碳的作用,从而参与了 α 酮酸的氧化与非氧化脱羧,此外,在糖的磷酸戊糖通路中,TPP 又是转酮醇酶的辅基,起了转移酮基作用,产生一些新的酮糖衍生物。维生素 B_1 缺乏而引起的脚气病与此类酶促反应失调有关。

(2) 辅酶 A:是转酰基辅酶,B 族维生素中泛酸及β巯基乙胺参与其组成,简写为 CoA 或 CoASH。分子中的巯基能与各种酰基连接,因而成为酰基的载体或供体而参与多种酰基代谢的反应,乙酸或其他脂肪酸参与代谢时,一般均分别先形成乙酰 CoA 或脂酰 CoA,再进一步参与代谢。如胆固醇转变为胆固醇酯,或许多乙酰化反应等就是如此。

(3) 生物素(biotin):通常以其羧基与羧化酶酶蛋白中特异赖氨酰残基的 ε 氨基形成酰胺键而共价结合,故为羧化酶辅基,参与羧化作用;转移二氧化碳。如乙酰 CoA 羧化酶、丙酮酸羧化酶都以生物素作为酶辅基。

(4) 维生素 B_6 类辅酶:是维生素 B_6 的磷酸酯,有磷酸吡哆醛及磷酸吡哆胺两种形式,代谢中可互变,参与氨基酸代谢的多种酶促反应,如转氨、脱羧、脱水、脱巯基等。当磷酸吡哆醛的醛基与氨基酸的氨基缩合时,由于电子转移,可使氨基酸中 α 碳原子所联接的各个基团都不稳定而易于裂解,因此可促使氨基酸进行各种代谢转变。各种转氨基酶、氨基酸脱羧酶、丝氨酸脱水酶等均以磷酸吡哆醛作为辅酶。

(5) 四氢叶酸:是维生素叶酸的还原产物,是各种一碳基团代谢酶的辅酶。一碳基团包括甲基($-CH_3$)、甲炔基($=CH-$)、甲烯基($-CH_2-$)、甲酰基($-CHO$)和亚氨甲酰基($-CH=NH$)都可与四氢叶酸结合,再进行各种类型的转变与转移。核酸中嘌呤及胸腺嘧啶的生成需要此种四氢叶酸转运的一碳基团,缺乏叶酸时会影响核酸合成而使细胞繁殖障碍,故可导致巨幼红细胞贫血(见"一碳基团代谢"条)。

(6) 维生素 B_{12}辅酶:维生素 B_{12}中含钴元素,钴常与氰基($-CN$)结合,故又称氰钴胺素(cyanocobalamine)。氰基为 5-脱氧腺苷酸基团取代,则为辅酶 B_{12},又称钴胺辅酶,可作为一些变位酶或脱水酶等的辅酶。维生素 B_{12}中的氰基为甲基取代时,则生成甲基钴胺素,参与转甲基反应,用于体内甲硫氨酸的生物合

成,并可接受N^5-甲基四氢叶酸转来的甲基重新生成甲基钴胺素。缺乏维生素B_{12}时,影响甲基转移,四氢叶酸难于再利用,故其结果类似于缺乏叶酸而同样可产生巨幼红细胞贫血。

(7) 硫辛酸:是参与转移及氧化还原反应的辅酶,在α酮酸的氧化脱羧反应中起辅酶作用。以丙酮酸氧化脱羧为例,以酰胺键共价结合在丙酮酸脱羧酶上的硫辛酸,可以接受脱羧后的乙酰基形成乙酰二氢硫辛酸,在转乙酰基酶催化下,将乙酰基转移到辅酶A,即生成二氢硫辛酸,后者经脱氢酶(FAD为辅基)作用即可重新氧化为硫辛酸。

酶抑制

由于酶必需基团或活性部位化学性质的改变而引起酶活性下降或丧失,称为酶抑制(enzyme inhibition)。引起酶抑制作用的物质,称为抑制剂。酶抑制在生物学和医学中十分重要。代谢产物对某些酶的反馈抑制是体内代谢调节的重要方式之一,在许多病理状态下的代谢紊乱也常与酶的抑制有关;此外,许多药物是酶的抑制剂,通过对体内某些酶的抑制产生治疗作用。

可逆抑制作用 抑制剂与酶以非共价键结合而引起酶活性的降低或丧失。能用物理方法除去抑制剂而使酶复活,这种作用称为可逆抑制作用。此类抑制剂可与酶活性中心的催化基团或结合基团相结合而阻断酶分子的结合基团和催化基团作用;也可与酶-底物中间复合体结合而阻止其形成催化产物,从而抑制酶的催化作用,或是降低酶的催化效率,通常分为以下四种类型。

竞争性抑制作用 抑制剂(I)和底物(S)对游离酶的结合有竞争作用,已结合S的ES复合物不能再结合I;已结合I的EI复合物也不能再结合S,因为抑制剂常与底物在结构上有相似之处,且与底物竞争结合位点,降低酶和底物的亲和力,即米氏常数(Km)增大,而最大速度(Vm)并不改变。但也有些抑制剂结构并不和底物相类同,但在动力学上表现为竞争性抑制作用。

$$E + S \rightleftharpoons ES \longrightarrow E + P$$
$$I \rightleftharpoons EI$$

依据上述反应历程及稳态学说,推导得反应速度(V)公式为:

$$V = \frac{Vm[S]}{Km\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right) + [S]} \quad (1)$$

式中Ki表示EI复合物的解离常数。用Lineweaver-Buck法将(1)式作双倒数处理得:

$$\frac{1}{V} = \frac{Km}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right)\frac{1}{[S]} + \frac{1}{Vm} \quad (2)$$

其双倒数作图见图1。

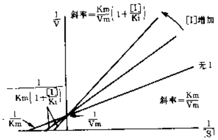


图1 竞争性抑制动力学图

竞争性抑制在医药上十分重要,如6-巯基嘌呤是次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶的竞争性抑制剂;5-氟尿嘧啶在体内形成5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,可竞争性地抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,均有抗癌作用。

非竞争性抑制作用 S和I在结构上无相似之处,且二者与酶的结合不存在相互竞争作用,I通常与酶分子结合基团以外的化学基团结合,因此可存在ESI复合物,但此复合物不释放产物。

$$\begin{array}{ccc} E + S & \rightleftharpoons & ES \longrightarrow E + P \\ I \Updownarrow & & I \Updownarrow \\ EI & \underset{}{\overset{S}{\rightleftharpoons}} & ESI \end{array}$$

依据上述反应历程及稳态学说,推导得反应速度公式为:

$$V = \frac{Vm[S]}{(Ks + [S])\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right)} \quad (3)$$

(3)式中Ks为ESI解离出S的解离常数。(1)式作双倒数处理得:

$$\frac{1}{V} = \frac{Km}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right)\frac{1}{[S]} + \frac{1}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right) \quad (4)$$

其双倒数作图见图2。

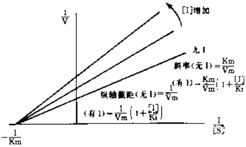


图2 非竞争性抑制动力学图

(Lineweaver-Burk双倒数作图)

由于抑制剂不结合在酶与底物的结合位点上,因此并不降低酶与底物的亲和力,但却能阻止酶的催化作用而使Vm降低。

反竞争性抑制作用 抑制剂I不和游离酶E结合,却和ES中间复合体结合而成EIS,但EIS不能释出

产物。S和E的结合不但不排斥I,反而促进I和E的结合。

$$
\begin{array}{c}
E + S \rightleftharpoons ES \longrightarrow E + P \\
+ \\
I \\
\updownarrow \\
EIS
\end{array}
$$

依据反应历程及稳态学说,推导得反应公式为:

$$V = \frac{Vm[S]}{Km + [S]\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right)} \qquad (5)$$

(5)式中的Ki表示EIS的解离常数。(5)式作双倒数处理得:

$$\frac{1}{V} = \frac{Km}{Vm} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right) \qquad (6)$$

其双倒数作图见图3。

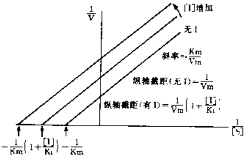


图3 反竞争性抑制动力学图

(Lineweaver-Burk双倒数作图)

反竞争性抑制作用在单底物反应中比较少见,肼类化合物抑制胃蛋白酶及L-苯丙氨酸、L-同型精氨酸等多种氨基酸对碱性磷酸酶的作用均是反竞争性抑制。在多底物反应中,此类抑制作用常可见到。

混合性抑制作用　基本上和非竞争性抑制相似,S或I和E的结合互不相关,ES可再接I,IE也可再接S,但Ks不等于K's,Ki也不等于K'i,实际上比非竞争性抑制更为多见。

$$
\begin{array}{ccc}
E & \underset{Ks}{\overset{S}{\rightleftharpoons}} & ES \longrightarrow E + P \\
I\Big\Updownarrow Ki & & I\Big\Updownarrow K'i \\
IE & \underset{K's}{\overset{S}{\rightleftharpoons}} & IES
\end{array}
$$

依据上述反应历程及稳态学说,推导得反应公式为:

$$V = \frac{Vm[S]}{Km\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right) + [S]\left(1 + \frac{[I]}{K'i}\right)} \qquad (7)$$

(7)式作双倒数处理得:

$$\frac{1}{V} = \frac{Km}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{Ki}\right)\frac{1}{[S]} + \frac{1}{Vm}\left(1 + \frac{[I]}{K'i}\right) \quad (8)$$

其双倒数作图见图4。

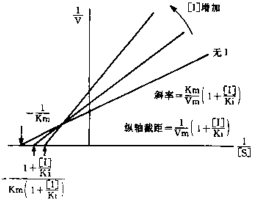


图4 混合性抑制动力学图

(Lineweaver-Burk双倒数作图)

不可逆抑制作用　抑制剂以共价键方式与酶的必需基团进行不可逆结合而使酶丧失活性,称为不可逆抑制作用。

非专一性不可逆抑制　抑制剂与酶分子中一类或几类基团作用,不论是否是必需基团,皆可进行共价结合,故无专一性,但能使一些酶丧失活性。它们主要作用于酶蛋白中氨基酸侧链的氨基、巯基、羟基、胍基和酚基等,如常用的二硝基氟苯、对氯汞苯甲酸、过甲酸、重氮盐及碘化试剂等,重金属离子能与巯基等结合而有抑制许多种巯基酶的作用。

此类抑制剂大多是毒物,使酶不可逆抑制而导致中毒。但不同的酶失活的先后和程度不同,与毒物在体内分布以及酶对毒物的亲和力有关。

专一性不可逆抑制　如果抑制剂的结构与酶的底物类似,则可大大加强抑制的专一性。此类抑制剂先结合在活性中心上,再与邻近的基团形成共价结合,即形成专一性不可逆抑制。又可分为Ks及Kcat两种类型。

Ks型不可逆抑制剂是根据底物的结构设计的,它具有和底物相似的结构,可以和相应的酶结合。同时还有一个能与酶分子必需基团反应的活泼基团,从而抑制酶活性。由于抑制剂的活泼基团也可以和酶分子其他部位的同一类基团结合,因此其专一性是有限的。抑制剂与活性中心形成非共价络合物以及与非活性中心同类基团形成非共价络合物的解离常数之比,即Ks的比值,所以称为Ks型不可逆抑制剂。Ks型抑制剂主要用于对酶活性中心进行亲和标记,以研究活性中心的结构。

Kcat不可逆抑制剂是根据酶的作用机制设计的,不但具有类似底物结构,且本身也是酶的底物,受催化而发生类似于底物的变化。但抑制剂还具有一种潜伏性的反应基团,后者可因酶的催化而暴露或活化,并作用于酶活性中心的基团或酶的辅基,使酶被共价修饰

而失活。此种类型抑制剂的专一性极高,为临床上寻求和设计高效而专一的药物开辟了新途径。现知新斯的明为乙酰胆碱类似物,临床上用于扩瞳,可被胆碱酯酶水解,实际上它是胆碱酯酶的自杀底物,因为新斯的明中的二甲基代氨甲酰基可与酶活性中心的丝氨酸羟基形成酯键而难以水解,从而抑制了胆碱酯酶对乙酰胆碱的作用。有机磷杀虫药作用于胆碱酯酶时也有类似的情况。

多酶体系

物质代谢中,一物质的某一代谢通路往往由一系列酶促反应相继组成,这些相继作用的酶,称为多酶体系(multienzyme system)。如糖的无氧酵解就是使一底物经过一系列化学反应转变成最终产物。细胞内有些多酶体系以多酶复合体的形式存在,以利于反应的快速进行,如脂肪酸的β氧化。随着不断的进化,有些多酶体系在高等生物中可进化而形成多功能酶来完成一系列的催化功能,如脂肪酸合成酶。但是,也有一些通路的多酶体系分布在细胞内的几个亚细胞结构内,如鸟氨酸循环生成尿素。此外,不少的中间产物还可以通过多种途径进行代谢,形成各种分支通路,如糖的无氧酵解生成乳酸,而在有氧条件下,其中间产物丙酮酸则进入线粒体进一步氧化,最终通过三羧酸循环氧化成水与二氧化碳,这就使多酶体系的作用更为复杂。

限速酶 在一条代谢通路的多酶体系中,各酶的活性不完全一致,其中某一反应速度最慢,成为限制该代谢通路进行速度的反应,称为该通路的限速反应,催化此步反应的酶,则称为该多酶体系的限速酶(rate-limiting enzyme)。一些重要代谢通路的限速酶见下表。此酶活性的变化,将会影响整个代谢通路进行的速度,甚至会改变该物质进行代谢的方向,往往处于关键地位,故又可称其为关键酶。

一些重要代谢通路的限速酶

代谢通路	限速酶
糖原合成	糖原合成酶
糖原分解	磷酸化酶
糖酵解	葡糖激酶、果糖磷酸激酶、丙酮酸激酶
糖异生	丙酮酸羧化酶、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶、果糖二磷酸酶、葡糖-6-磷酸酶
磷酸戊糖通路	葡糖-6-磷酸脱氢酶
脂肪酸合成	乙酰CoA羧化酶
脂肪分解	甘油三酯脂肪酶
酮体生成	β羟β甲戊二酸单酰CoA(HMGCoA)合成酶
胆固醇合成	β羟β甲戊二酸单酰CoA(HMGCoA)还原酶
血红素合成	δ氨基γ酮戊酸(ALA)合成酶、亚铁螯合酶

多酶体系的调节 由于限速酶决定了多酶体系的整个反应速度,因此,体内多酶体系的调节也主要在于改变限速酶的活性而影响整个代谢通路的进行。但是细胞内一种物质往往会通过分支进行多条通路的代谢,就每条支路而言,都有其本身的限速反应与限速酶,这也是在实际工作中可以看到一条代谢通路中有时可以有几个酶参与调节的情况。以下列假设的通路为例:

$$A \longrightarrow B \longrightarrow C \longrightarrow D \longrightarrow E$$
$$C \longrightarrow F \longrightarrow G$$

此分支通路可分析为三条通路,即A⟶C,C⟶E及C⟶G,应该各有其限速反应来控制其进行的速度,因此也就可能有三个可被调节的限速酶,这些酶往往处于代谢通路或分支通路的开始处。上例中,A⟶B,C⟶D及C⟶F常常是该通路中的限速反应。它们常受到底物、终产物或是一些调节因素的调节,改变这些限速酶的活性或含量。象胆固醇合成酶系中,终产物胆固醇的含量可以抑制β羟β甲戊二酸单酰辅酶A(HMGCoA)还原酶的活性或含量,从而减少胆固醇的合成,维持体内胆固醇的相对恒定。胰岛素或甲状腺素是通过HMGCoA还原酶活性的升高而加速胆固醇的合成的。

别构酶

有些酶受激活剂或抑制剂作用时,以非共价方式结合到酶活性中心以外的部位,改变酶的构象,从而调节该酶的活性,此种受别构调节的酶称为别构酶(allosteric enzyme),一般由多个亚基组成。导致别构效应的激活剂或抑制剂称为别构效应剂,能快速而显著地改变酶活性,是体内代谢通路快速调节的重要方式。

对于别构酶的作用机制,1965年Monod、Wyman和Changeux提出的同构模型(MWC模型),目前已被普遍接受,此模型认为有的别构酶分子上有两个以上的底物结合位点,当底物与一个亚基上的活性中心结合后,通过构象的改变(如图1所示,T态至R态的改变),可增强其他亚基的活性中心与底物的结合,出现正协同效应,所以其底物浓度曲线呈S形(图2),即底物浓度低时,酶活性的增加较慢,底物浓度升高到一定程度后,酶活性显著加强,最终达最大值Vm。多数情况下,底物对其别构酶的作用都表现正协同效应,但有时一个底物与一个亚基的活性中心结合,也可降低其他亚基的活性中心与底物的结合,表现负协同效应。

有些别构酶是由催化亚基和调节亚基组成,效应剂与调节亚基通过非共价键特异结合。如效应剂为激活剂,即别构激活剂,在同构模型中有利于酶处于R

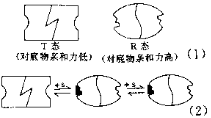


图 1 别构酶作用模式图

（1）别构酶的两种状态 （2）MWC 模型示意图

状态，在初速度时，酶对底物浓度作用中，可见 S 形曲线左移；如效应剂为抑制剂，即别构抑制剂使酶处于 T 状态，结果为 S 形曲线右移，$K_{0.5S}$增大（图 2）。

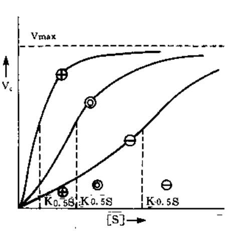


图 2 别构酶的底物活性曲线

⊕加别构激活剂 ⊖加别构抑制剂 ◎不加别构剂

别构效应的另一模型称渐变模型（KNF 模型），是由 Koshland、Nemethy 和 Filmer 于 1966 年提出（图 3）。此模型认为一个亚基结合底物（或效应剂）后改变了此亚基的构象，成为 R 态，可引起同一酶分子其他亚基对底物（或效应剂）的亲和能力的增加或减少。而未被底物结合的亚基的构象并没有发生显著的变化，仍处于 T 态，由 T 态转变成 R 态，是由底物（或效应剂）的结合而逐步诱导产生的。

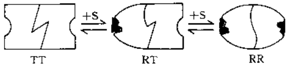


图 3 KNF 模型示意图

R 态对底物高亲和力，T 态对底物低亲和力

别构效应在代谢调节中具有重要的生理意义，因为体内各种代谢通路的开始点或在一些分支点常为关键性的调节酶作用处，它们往往受到代谢通路的终末产物的反馈抑制，有些还可受到另一些代谢物（一般不是终末产物）的激活，而这些抑制和激活大多是通过别构效应来实现的。例如逸出线粒体的柠檬酸是己糖激酶的别构激活剂，但又是果糖磷酸激酶的别构抑制剂，也是脂肪酸合成中乙酰 CoA 羧化酶的别构激活剂，所以胞液中柠檬酸的增多可使己糖激酶催化葡萄糖生成的葡糖－6－磷酸的作用增强，但不过多地用于糖酵解氧化通路，而能增强戊糖磷酸通路，产生较多的 NADPH，以利于柠檬酸裂解后产生的乙酰 CoA 用于合成脂肪酸，从而对代谢通路的进行方向起了重要的调控作用。

同工酶

催化同一种化学反应，但其酶本身的分子结构及组成有所不同的一组酶，称为同工酶（isozyme）。自 1959 年 Markert 首次报道乳酸脱氢酶同工酶以来，至今已发现数百种具有不同分子形式的同工酶。同工酶不仅存在于同一机体的不同组织中，也存在于同一细胞的相同或不同细胞器中。同工酶研究的发展为代谢调节乃至分子遗传、生物进化、个体发育、细胞分化和癌变时基因表达的研究提供了有力的工具。同时，同工酶测定应用于临床诊断，开辟了酶学诊断的新途径。

1976 年国际生化学会（IUB）生化命名委员会（CBN）建议将酶的多种分子形式分成六大类（表 1），其中第 1、2、3 组的酶属于同工酶范畴。因此同工酶定义具体应为：在同一种属中，由不同基因位点或等位基因编码的多肽链的单体、同聚体或杂聚体，其理化及（或）生物性质不同而能催化相同化学反应的酶。表 1 中第 4、第 5、第 6 组的酶不属于同工酶，因此酶多种分子形式和同工酶两个概念不是等同的。

表 1 酶多种形式的原因及举例①

组别	多种形式的原因	举 例
1	遗传上互相独立的蛋白质②	线粒体和细胞液的苹果酸脱氢酶、乳酸脱氢酶的同聚体
2	两条或多条多肽链以非共价键相聚合的杂聚体②	乳酸脱氢酶的杂聚体
3	遗传的变异（等位基因酶）②	人类葡糖－6－磷酸脱氢酶
4	结合的或衍生的蛋白质	
	（1）与其他基团结合的蛋白质	磷酸化酶、糖原合成酶
	（2）由该多肽链衍生的蛋白质	由胰凝乳蛋白酶原衍生的蛋白酶族
5	单一亚基的多聚体	分子量为 1 000 000 和 250 000 的谷氨酸脱氢酶
6	不同的构象形式	酶别构效应引起的构象改变

①在制备过程中人为造成者，不属本表范围。 ②归入同工酶的范畴。

同工酶分类 表 1 中所列三组同工酶中，前两组为常见，第三组属遗传变异，其酶蛋白的氨基酸组成相

差甚小。

多基因位点同工酶 指由不同基因位点编码的酶蛋白或亚基。这种遗传上相互独立的同工酶，在氨基酸残基数目和组成上有或多或少的差别，在各组织表达不同，也可不同时表达，以致产生组织同工酶谱的特异性。再则，表达后也可分布于不同的细胞器，如线粒体和胞液的苹果酸脱氢酶。多基因位点所编码的亚基除形成同聚体外，还可形成杂聚体，如乳酸脱氢酶，有A和B两种亚基，除两种同聚体(A_4、B_4)外，还可形成三种杂聚体(A_3B, A_2B_2, AB_3)。表1中第1、第2组属此类同工酶。

复等位基因同工酶 在不同的个体中，处于同一位点的等位基因不一定相同，因此它们编码的酶蛋白在一级结构上可表现某些个体差异；即使在同一个体中，一组等位基因也可以不同，如杂合子，如果这两个不同的基因都是显性的话，就可以编码出两种氨基酸组成不尽相同的酶蛋白。人类的葡糖-6-磷酸脱氢酶和葡糖磷酸变位酶属于此类复等位基因同工酶（也可称为等位基因同工酶）。

上述两类同工酶，以往习惯于称作原级同工酶。与原级同工酶相对应的还有次级同工酶，是由于以往将同工酶与酶多种分子形式两个概念混淆而相等同所致。根据CBN同工酶概念，次级同工酶不属于同工酶范畴。所谓次级同工酶是指酶蛋白的翻译产物经不同修饰反应而产生的不同分子形式（表1第4组），这些修饰反应包括基团的添加（磷酸化、乙酰化、甲基化等）、酰胺键的水解、肽键的断裂和部分肽链的脱落、二硫键的形成和糖链加工等。

随着同工酶研究发展，发现某些同工酶可能是由一个基因、两种不同的mRNA编码的酶蛋白，例如L型和R型丙酮酸激酶同工酶，因此并不被包括在上述分类之中。

同工酶分子结构 由于同工酶能催化同一化学反应，因此其活性中心结构有类似之处；但其理化性质、免疫学性质有差异，说明在酶蛋白分子组成和结构上存在差别。复等位基因同工酶常为个体遗传变异所致，酶蛋白一级结构的差别甚小。而多基因位点同工酶一级结构变化因个别酶而异；有的分子量及氨基酸组成相差甚远，有的比较接近，但也较复等位基因同工酶差别为大。

多亚基同工酶在初合成时以单个亚基存在，然后再随机聚合，如大鼠心肌中烯醇化酶的α和β两种亚基含量相等，因此随机聚合的三种同工酶 αα:αβ:ββ 的比值为1:2:1。但有的同工酶实际测得的聚合形式比理论聚合形式为少，其原因可能是因为不同亚基编码的基因在有些组织或细胞中不全部表达或者不同时表达，有些即使表达，但各亚基分布在不同细胞器，以致使各亚基之间无法聚合。

同工酶性质 由于酶分子结构差异的存在，一种酶的同工酶常在性质上表现出明显差异（表2），为同工酶的分离、纯化、测定以及临床应用提供了理论根据。免疫性质是区别多基因位点和复等位基因同工酶的主要方法，因前者免疫性常不同，而后者常有免疫交叉。酶的其他分子形式，如被称作次级同工酶的（表1中第4组），其理化性质、动力学性质和免疫性质差异与多基因位点和复等位基因同工酶不尽相同，易于区分。

表2 同工酶的性质区别

同工酶		性质				
		电泳速度、等电点、离子交换层析行为	热稳定性	动力学性质	免疫性	分子量
同级同工酶	多基因位点	不同	不同	不同	不同，可交叉	不同，常接近
	复等位基因	常不同	不同或接近	常不同	常交叉	几乎相同
次级同工酶		常不同	不同或接近	常相同或接近	常相同	不同或接近

同工酶的生理意义 同工酶的产生可能是基因分化的产物，而基因的分化又可能是生物进化过程中为适应愈趋复杂的代谢而引起的一种分子进化，所以同工酶的意义在于适应不同组织或不同细胞在代谢上的不同需要，也即同工酶对代谢起着调节作用。以苹果酸脱氢酶（MDH）为例，MDH有线粒体MDH和胞液MDH两种同工酶，催化苹果酸和草酰乙酸互变。动力学研究证明，胞液MDH受高浓度苹果酸抑制，主要催化草酰乙酸转变成苹果酸；而线粒体MDH受高浓度草酰乙酸抑制，主要催化苹果酸转变成草酰乙酸。因此通过两种同工酶的合作，就能使胞液中NADH的氢转移到草酰乙酸，生成苹果酸穿入线粒体，再在线粒体内重新生成草酰乙酸及NADH，后者即可参与电子传递体系而提供ATP的合成。可见两种MDH同工酶的生理意义在于使NADH的氢单方向转运，进入线粒体，有利于电子传递。乳酸脱氢酶（LDH）的两种亚基（A和B亚基）在组织中分布不同，心肌以LDH_1(B_4)最多，B亚基对乳酸的米氏常数(Km)较A亚基小，易与乳酸结合而作用，但易受产物丙酮酸的抑制，所以主要催化乳酸氧化，这与心肌以氧化代谢为主，能有效地利用乳酸供能相适应的。骨骼肌则以LDH_5(A_4)为多，A亚基对乳酸的Km大，不易对乳酸作用，也不易受丙酮酸抑制，主要作用是使丙酮酸还原成乳酸，因此骨骼肌是体内生成乳酸的重要组织，运动时，骨骼肌产生的乳酸可随血液输送至心脏，成为心肌的重要能源。

同工酶的临床诊断意义 同工酶测定已应用于临

床诊断，与全酶活性测定相比，具有特异性强和灵敏度高的特点，不仅对于疾病诊断，而且对鉴别诊断、追踪病情和观察预后均有重要价值。

前已述及，LDH_1 在心肌中含量最高，若测得 LDH 总活性就可计算出心肌 LDH_1 活性的绝对值，此值超过任何其他组织。当心肌梗死时，释放 LDH_1 显著高于其他 LDH 同工酶，所以可使正常血清的 $LDH_2 > LDH_1$ 的同工酶谱，变成 $LDH_1 > LDH_2$。因此 LDH 同工酶测定对心肌梗死的诊断比 LDH 总活性测定更灵敏；再则其他组织 LDH 同工酶谱与心肌组织不同，也显示其特异性，可用于鉴别诊断。如肺梗死在临床上难与心肌梗死区分，但肺梗死时 LDH_3 增高。又如心肌梗死时出现 LDH_1 和 LDH_5 同时上升，提示并发心源性休克或心力衰竭而引起继发性的肝脏损害，是预后不良的指征。肌酸激酶（CK）同工酶是临床心肌梗死诊断的另一血清酶学指标。此酶有 M 和 B 亚基组成的三种二聚体（MM，MB，BB）由于在人体各组织中只有心肌才含有高达 30%的 MB 型同工酶，其他组织不是缺乏就是含量极少。心肌梗死时、血清 CK－MB 可增高 6 倍，而其他肝脏、骨骼肌疾病、肺梗死和溶血等情况时 CK－MB 均不增高，因此 CK－MB 对诊断心肌梗死具有很高的特异性。

同工酶测定在癌瘤诊断中的应用研究也在不断发展，主要有醛缩酶、肌酸激酶、半乳糖转移酶等同工酶，也有所谓次级同工酶的 γ 谷氨酰转肽酶、5′－核苷磷酸二酯酶同工酶等，在某些肿瘤病人血清中同工酶有特征性改变，但临床诊断实用价值尚需作进一步研究。

糖代谢

糖类消化吸收入体内进行贮存、转变及分解的过程，称为糖代谢（carbohydrate metabolism）。糖是人体的主要供能物质，每克糖彻底氧化，平均释放17.1kJ（4.1kcal）的能量。在代谢过程中某些中间产物可以转变成脂肪、氨基酸；有些可以成为糖脂、糖蛋白（包括蛋白聚糖）及核酸的成分。单糖中葡萄糖是血中糖的主要运输形式，通常称为血糖；在组织中则合成糖原作为糖的贮存形式，而糖脂及糖蛋白（包括蛋白多糖）合成后则参与形成细胞的结构或成为一些体液中的重要成分。

糖的消化和吸收 食物中的糖类主要是淀粉，尚有少量的蔗糖、乳糖及糖原。淀粉或糖原在口腔及小肠经唾液腺及胰腺分泌的 α 淀粉酶水解成寡糖，主要是麦芽糖、麦芽三糖和少量含有 4—9 个葡萄糖基连成的直链麦芽寡糖，同时也生成 4—9 个葡萄糖基组成的带有分支的 α 糊精。在小肠粘膜上皮细胞纹状缘上有 α 葡萄糖苷酶能水解麦芽寡糖（包括麦芽糖）成为葡萄糖，α 糊精酶能水解糊精成葡萄糖，α 糊精酶中含有蔗糖酶能水解蔗糖为果糖及葡萄糖，另有乳糖酶可水解乳糖为葡萄糖和半乳糖，因此食物中糖类的消化产物主要是各种单糖，以葡萄糖为主。这些单糖在小肠上段即可吸收入血。

因酶的缺乏而不能形成单糖时，这些二糖留存在肠腔内，由于渗透压而吸水，可导致腹泻，并在结肠中被细菌代谢而形成短链脂肪酸及乳酸等，粪呈酸臭味。肠腔内单糖浓度高时，有一半通过单纯扩散而吸收，其他则通过主动转运而吸收，与肠粘膜上皮细胞纹状缘上的糖载体蛋白结合，连同结合的 Na^+ 一齐将葡萄糖转运到细胞内，此时葡萄糖扩散到粘膜上皮细胞的基底面细胞膜，再通过载体的促进扩散转运入血液，进入细胞的 Na^+ 则通过钠泵作用转运出细胞，因此 Na^+ 的存在有利于葡萄糖的吸收。而果糖在肠上皮细胞的两层膜上均通过载体的促进扩散，不需要 Na^+，但吸收较慢。

糖的运输 吸收的单糖经门静脉进入肝脏，部分葡萄糖经肝静脉入体循环，运输到各组织利用。脑和红细胞几乎完全依靠血糖供应来维持其能量需要。血糖过低，首先影响脑的能量代谢，可致低血糖昏迷。

血糖的来源 正常空腹血糖浓度维持在4.4—5.6mmol/L（80—100mg/dl），除了食物中糖的消化吸收而外，肝中贮存的肝糖原分解是维持空腹血糖的重要来源；此外脂肪分解产生的甘油，蛋白质分解产生的一些生糖氨基酸，以及糖分解的中间产物如乳酸等均可在肝中通过糖异生作用而成为葡萄糖，吸收的果糖及半乳糖也可在肝中转变为葡萄糖，这些都可作为血糖的来源而维持血糖浓度的恒定。

血糖的去路 进食后有暂时性血糖升高，可以在肝、肌肉等各种组织中合成糖原而储存；也可转变为脂肪而大量贮存能源，还有少量葡萄糖可通过戊糖磷酸通路转变为核糖磷酸，参与核酸的合成；或通过糖醛酸通路转变成葡糖醛酸等单糖衍生物参与生物转化或合成糖胺聚糖等；然而葡萄糖在各组织中最主要的去路是通过糖酵解作用或糖的有氧氧化途径，最终经三羧酸循环，使葡萄糖完全氧化成 H_2O 与 CO_2，释放的能量除了热能以外，则以腺苷三磷酸（ATP）形式供细胞利用于各种需能的活动或过程。肌肉收缩时，葡萄糖进入肌肉组织增多，同时肌肉中贮存的糖原也分解加强，通过糖酵解作用，葡萄糖和糖原都可分解而产生大量乳酸，部分则完全氧化成 H_2O 与 CO_2，多余的能量则以 ATP 的形式供肌肉兴奋及收缩。未能利用的乳酸则扩散到血中，可以重新在肝脏中通过糖异生作用合成葡萄糖，再进入血中作为血糖供组织利用，这一过程称为乳酸循环（旧称 Cori 循环），具有节省葡萄糖的意义。

血糖浓度的调节 正常血糖可通过各种糖代谢途径的相对稳定而得以维持，但各种糖代谢又需在各种激素及各组织中代谢物的相互制约中取得协调才能适

应环境的变化，因此，血糖浓度的相对恒定是通过各种糖代谢综合变化而实现的。

（1）组织器官中糖代谢的调节：肝脏是调节血糖浓度的主要器官。血中葡萄糖几乎可以自由透过肝细胞膜，当血糖浓度升高时，葡萄糖进入肝脏增多，既可加强糖在肝中分解，也可形成肝糖原而暂时贮存，还可转变为脂肪等脂类；当血糖偏低时，肝脏通过糖原分解及糖异生作用，以补充血糖。

肾脏中肾小管对葡萄糖有很强的重吸收作用，在正常血糖浓度下，几乎全部重吸收以维持血糖。严重饥饿时，肾脏也可通过糖异生作用，加强其补充血糖的作用，只有当血糖浓度过高，超过肾糖阈（正常为8.88—9.99mmol/L）时，才显著随尿排出，出现糖尿。

（2）激素的调节：胰岛素是调节糖代谢的主要激素，它能促进肌肉、脂肪组织等多种外周组织的细胞摄取葡萄糖并加强其代谢，在肝脏及肌肉中能促进糖原合成及糖的氧化分解，在肝及脂肪组织又能将糖转变为脂肪而贮存，但却抑制肝中的糖异生作用，因此在胰岛素作用下，总的结果是血糖降低。进食后，血糖升高使胰岛素分泌加强，有利于维持血糖浓度趋向正常。

胰高血糖素及肾上腺素可促进肝糖原分解为葡萄糖，又能加强糖异生以提供葡萄糖，故有升高血糖的作用。交感神经兴奋时，由于神经末梢释放的去甲肾上腺素的作用，能促进肌糖原酵解，产生的乳酸又可通过乳酸循环，在肝脏中异生成糖，也为血糖提供了补充来源。

糖皮质激素及生长激素均可抑制肌肉、脂肪等外周组织对血糖的摄取与利用，同时促进肝糖原异生，因而也有升高血糖的作用。

糖代谢异常 许多因素诸如激素分泌失调、遗传性酶缺陷、肝肾功能障碍、神经系统功能紊乱等均可导致糖代谢异常，首先表现为血糖浓度的变化失常。

高血糖 空腹血糖浓度高于7.2mmol/L（130mg/dl），称为高血糖。引起高血糖的原因很多，食入大量葡萄糖，或交感神经过度兴奋致使肝糖原分解加强，都可导致暂时性血糖升高，但空腹血糖仍正常。病理性高血糖常见于内分泌功能紊乱，如糖尿病，主要由于胰岛素相对或绝对不足及胰高血糖素相对或绝对过多所致。其他如肾上腺皮质功能亢进（Cushing综合征）、肾上腺髓质肿瘤、垂体前叶功能亢进，乃至胰岛A细胞恶变时，皆可导致相应的各种升高血糖的激素分泌过多，出现高血糖。

由于肾小管重吸收葡萄糖的功能障碍，肾糖阈下降，以致肾小球滤液的葡萄糖不能完全重吸收，可出现肾性糖尿，但血糖浓度仍可正常。糖代谢也无显著的紊乱。

低血糖 空腹血糖低于4.0mmol/L（70mg/dl）时，称为低血糖。但一般低于3mmol/L（55mg/dl）才有症状出现，常由于胰岛素分泌过多所致，如胰岛B细胞瘤；或胃大部切除胃肠吻合后，糖吸收过快而引起胰岛素分泌过多；或是肾上腺皮质功能不全、垂体前叶功能减退，以致升高血糖的激素分泌不足所致。肝脏病变引起糖原沉积，或糖异生、糖原分解障碍也可导致低血糖；甚至腹泻、高热、强烈运动等情况也可出现低血糖，可表现为出汗、面色苍白、心动过速等症状。血糖低于2.5mmol/L（45mg/dl）时可导致昏迷，显然是由于血糖不足，不敷脑内糖代谢的需要所致，因为脑中能量代谢主要依靠血糖供应。

糖原代谢

细胞内糖原的合成与分解总称为糖原代谢（glycogen metabolism）。糖原合成是糖的贮存过程，而糖原的分解则为贮存糖的利用与消耗过程。肝脏中此种代谢在各次进食间歇期间十分重要。进食时，肝糖原合成加强而含量增多，甚至可达肝重的8%；停止摄食后12—24h，机体对糖的需要大部分来自糖原的分解，肝糖原储量也相应减少，但可维持空腹血糖的正常浓度。

糖原生成 由单糖合成糖原的过程称为糖原生成（glycogenesis）。饭后血糖浓度升高，葡萄糖进入肝脏、肌肉等组织中合成糖原，其合成途径在各种细胞中均类似，包括5步反应（见下述①、②、③、④、⑤），所需的酶在糖原颗粒中形成多酶体系。通过反应①②生成葡糖-1-磷酸，在反应③中，葡糖-1-磷酸与尿嘧啶核苷三磷酸（UTP）经尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶催化生成UDP-葡萄糖（UDPG）；这是葡萄糖的活化形式，反应④需要细胞内原有的糖原分子作为引物，在其非

① 葡萄糖 + ATP $\xrightarrow[\text{葡糖激酶(肝)}]{\text{己糖激酶}}$ 葡糖-6-磷酸 + ADP

② 葡糖-6-磷酸 $\xrightarrow{\text{葡糖磷酸变位酶}}$ 葡糖-1-磷酸
（G-6-P）　　　　　　　　（G-1-P）

③ G-1-P + UTP $\xrightarrow{\text{UDPG焦磷酸化酶}}$ UDPG + PPi

④ UDPG + 糖原引物$_n$ $\xrightarrow{\text{糖原合成酶}}$ 糖原$_{n+1}$ + UDP

⑤ nUDPG + R $\xrightarrow{-\text{nUDP}}$ RGGGGG GGGGGGG
糖原引物　　　　↓ 分枝酶
GGGGGG
RGGGGGG

还原性末端经糖原合成酶（或称UDPG-糖原葡糖基转移酶）催化，引物与UDPG每反应一次，使糖原引物增加一个葡萄糖单位，从而使引物分子变大，当α-1,4-糖苷键结合的糖链延长到多于6个葡萄糖单位时，反应⑤由分枝酶（branching enzyme）催化，将一段有6个以上葡萄糖单位的糖链转移，并以1,6-糖苷键连接形成糖原分子中的新分枝。许多糖原分子的多个非

还原性末端同时进行上述反应，使血液中的葡萄糖不断参与肌糖原和肝糖原的合成，餐后血糖浓度由高趋向正常。糖原合成是在原有糖原引物分子基础上进行的，一般不形成新的分子，而仅是糖原颗粒的增大，其关键酶是糖原合成酶。糖原合成酶有两种活性状态，高活性的糖原合成酶 a 经蛋白激酶催化而发生磷酸化修饰时，则转变为低活性的糖原合成酶 b。但糖原合成酶 b 尚可受葡糖－6－磷酸的别构激活而升高活性，而糖原合成酶 a 则不受葡糖－6－磷酸的激活。糖原合成酶 b 在糖原合成酶磷酸酶的催化下，又可脱去磷酸基团而成为高活性的糖原合成酶 a。由于蛋白激酶及磷酸酶有多种，因此可从多方面来调节糖原合成酶的活性而改变糖原合成的情况。

糖原分解 由糖原分解为葡萄糖的过程称糖原分解(glycogenolysis)。这是肝脏中释放葡萄糖入血的主要方式。糖原分子中，糖链的 α－1,4－糖苷键，在无机磷酸存在时，从非还原性末端开始，经磷酸化酶催化加磷酸分解，生成葡糖－1－磷酸(G－1－P)，又经葡糖磷酸变位酶催化生成葡糖－6－磷酸(G－6－P)。最后在葡糖－6－磷酸酶的催化下水解成葡萄糖。可归纳如下：

① 糖原(n) $\xrightarrow[+H_3PO_4]{\text{磷酸化酶}}$ 糖原(n－1)＋葡糖－1－磷酸

② 葡糖－1－磷酸 $\xrightarrow{\text{葡糖磷酸变位酶}}$ 葡糖－6－磷酸

③ 葡糖－6－磷酸＋H_2O $\xrightarrow[-H_3PO_4]{\text{葡糖－6－磷酸酶}}$ 葡萄糖

肝脏中具有丰富的葡糖－6－磷酸酶，能分解来自糖原分解产生的葡糖－6－磷酸为葡萄糖，用以调节血糖水平。肌肉中产生的葡萄糖则由于己糖激酶能迅速使其重新磷酸化而又重新生成葡糖－6－磷酸，主要通过糖酵解进一步分解供能，故肌糖原主要供肌肉组织本身氧化供能之用，在调节血糖水平上意义不大。

磷酸化酶催化糖原分子分解，产生葡糖－1－磷酸，当分解到距离 α－1,6－糖苷键(图 1)分支处尚有 4 个葡萄糖单位(a－b－c－z)时，磷酸化酶便停止作用，由 α－1,4－α－1,4－葡聚糖转移酶催化，将 α－1,4－糖苷键连接的 3 个葡萄糖单位 a－b－c 转移到另一分支的末端 d 上，仍进行 α－1,4 连接，葡萄糖单位 z 则被 α－1,6－葡糖苷酶水解成游离葡萄糖，这两种酶过去合称为脱枝酶。在整个糖原分解过程中，磷酸化酶是其关键酶，其活性受磷酸化修饰与别构调节。肌肉中糖原分解时，其磷酸化酶受腺苷酸(AMP)的别构激活，ATP 则具有抑制作用。当肌肉收缩很强时，ATP 分解，而生成的 AMP 则可激活磷酸化酶而使糖原加速分解。在肝脏中糖原分解时(图 2)，肝中无活性的磷酸化酶 b，主要通过磷酸化酶 b 激酶来催化进行磷酸化修饰，形成活性的磷酸化酶 a 而促进糖原分解。磷酸化酶 b 激酶又可被其他蛋白激酶催化而进行磷酸化修饰，增强其活性，因此在糖原分解时，磷酸化酶进行级联式的

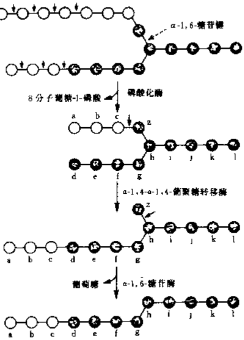


图 1 糖原分解示意图

(左上方的小箭头表示酶作用点)

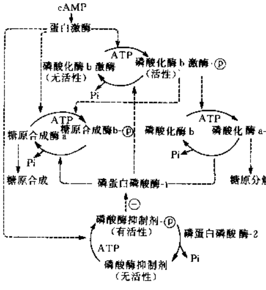


图 2 糖原合成与分解的双重级联控制

磷酸化修饰，使活性大大提高，加快糖原分解。当然，无论是磷酸化酶 a、或是活化的磷酸化酶 b 激酶也可被一些磷蛋白磷酸酶催化而脱去其磷酸基，降低其活性，故此类磷酸酶有抑制糖原分解的作用。但是细胞内尚存在磷酸酶抑制剂，在蛋白激酶催化此抑制剂进行磷酸化修饰时，就能抑制磷酸酶的活性，而维持磷酸化酶及磷酸化酶 b 激酶处于活性状态，以加强糖原的分解，由此可见，蛋白激酶可从多方面最终促进糖原的分解。

磷酸化酶 b 激酶不仅能使磷酸化酶 b 进行磷酸化修饰，也能催化糖原合成酶的磷酸化修饰而使其失活，

而且已活化的磷酸化酶 a 又有抑制糖原合成酶的脱磷酸作用，使其不能转变成活性的糖原合成酶 a，因此在糖原分解加强时，糖原合成总是受到抑制。

糖原代谢的调节 包括：

糖对糖原代谢的调节 葡萄糖是肝糖原合成的主要信号，血糖升高能促进肝糖原合成。已经证明，葡萄糖易于与有活性的磷酸化酶 a 结合而引起变构，使其抑制，且易于被磷蛋白磷酸酶催化失去磷酸基团，成为无活性的磷酸化酶 b，因此葡萄糖浓度升高时，首先抑制肝糖原的分解。但是磷酸化酶 a 对糖原合成酶磷酸酶有抑制作用，以致无活性的糖原合成酶 b 不易脱去磷酸而成为有活性的糖原合成酶 a。当葡萄糖升高而磷酸化酶 a 减少时，则消除了糖原合成酶磷酸酶的抑制，以致糖原合成酶 a 增多，有利于糖原的合成。果糖及半乳糖也有抑制磷酸化酶的作用，促进糖原的合成。

激素对糖原代谢的调节 胰高血糖素能通过环腺苷酸(cAMP)作为第二信使，再通过蛋白激酶 A 催化，使磷酸化酶 b 激酶及磷酸化酶进行磷酸化修饰而增强其活性，促进糖原分解，同时抑制肝糖原合成。肾上腺素通过肝细胞膜上 β 受体，也有类似的作用；如果通过 α_1 受体的作用时，则主要通过 Ca^{2+} 而激活磷酸化酶 b 激酶，可使磷酸化酶 b 加速形成磷酸化酶 a，一方面促进肝糖原分解，另一方面抑制肝糖原合成。加压素、催产素及血管紧张素Ⅱ作用于肝细胞时也有类似的作用。在糖原分解加强时，糖皮质激素的允许作用十分重要，这与糖皮质激素有利于磷酸化酶的生物合成有关。胰岛素能抑制糖原分解而促进糖原合成，其作用机制尚不清楚。

糖原累积症类型与酶缺陷情况

病名	类型	受累组织	酶缺陷	糖原结构
Von Gierke 病	Ⅰ	肝、肾	葡糖－6－磷酸酶	正常
Pompe 病	Ⅱ	全身组织	α－1,4－葡糖苷酶	正常
极限糊精病	Ⅲ	肝、肌、心、红细胞	脱枝酶(α－1,6－葡糖苷酶)	异常
支链淀粉病	Ⅳ	肝、白细胞	α1,4－α－1,4－葡聚糖转移酶	异常
Mc Ardle 病	Ⅴ	肌肉	磷酸化酶	正常
Hers 病	Ⅵ	肝、白细胞	磷酸化酶	正常
	Ⅶ	肌肉、红细胞	果糖磷酸激酶	正常
	Ⅷ	肝、白细胞、脑	磷酸化酶 b 激酶	正常
	Ⅸ	肝	磷酸化酶 b 激酶	正常
	Ⅹ	肝、肌肉	蛋白激酶 A	正常

糖原累积症 这是一类先天性异常导致糖原在组织中异常或过多储积的病变，比较少见，属隐性遗传，主要由于各种糖原代谢酶缺陷所致。糖原在肝、肌肉、心、肾中等组织中累积，可致肝、脾、肾肿大，血糖降低，血乳酸升高，肌张力下降，乃至引起肌痉挛疼痛等症状。根据酶缺陷的情况，可分为 10 型(见表)。

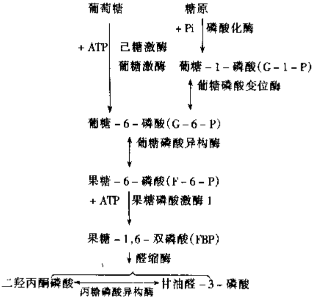
糖酵解

糖在细胞内进行一系列降解反应生成丙酮酸或乳酸的过程，称为糖酵解(glycolysis)。在不需氧条件下，产物为乳酸，称为糖的无氧酵解。在有氧条件下，生成的丙酮酸，还可进一步氧化。

糖酵解的反应过程 在酵解过程中葡萄糖或糖原分子中的葡萄糖单位进行酵解是由十多种酶组成的多酶体系连续催化而完成的反应。其中产物大多数是磷酸化的化合物，其意义为：①在接近中性的细胞内环境中，磷酸基团呈负离子状态，使中间产物不易漏出细胞。②代谢过程中，磷酸基团在形成酶与底物的复合物时，可起连接或识别作用。③在酵解过程中，这些磷酸基团均可用于合成 ATP，而后者是细胞能量的最主要直接供体。酵解途径按照 ATP 的利用及形成的位置可以区分为两个阶段：第一阶段是需能阶段，由葡萄糖转变成丙糖磷酸；第二阶段是产能阶段，从甘油醛－3－磷酸转变为乳酸，同时生成 ATP。

阶段一 1 分子葡萄糖(或糖原的葡萄糖单位)→2 分子的甘油醛－3－磷酸。

反应过程如下：



(1) 葡糖－6－磷酸的生成：以葡萄糖为起始原料，接受 ATP 分子末端高能键上的磷酸基，生成葡糖－6－磷酸，是糖代谢的第一步反应，十分重要。催化此反应的己糖激酶普遍存在于各组织细胞中，此酶特异性不高，可催化葡萄糖、果糖、甘露糖等的磷酸化。反应产物葡糖－6－磷酸是己糖激酶自身的变构抑制剂。肝细胞中尚有葡糖激酶催化此反应，是一种可被胰岛素诱导生成的酶，它催化葡萄糖的磷酸化，专一性较强，对葡萄糖的米氏常数(Km)比己糖激酶的 Km 大

得多，因此需要在较高的葡萄糖浓度时才能充分发挥活性，且不受产物葡糖－6－磷酸的抑制，加之肝细胞膜能快速透过葡萄糖，所以进食后流经肝脏的血液中血糖水平升高时，肝脏能将大量的葡萄糖磷酸化，以利于进一步代谢。由于这两种酶所催化的反应均有 ATP 参加，并释放出热能较多，因此，在生理条件下，此反应是不可逆的。

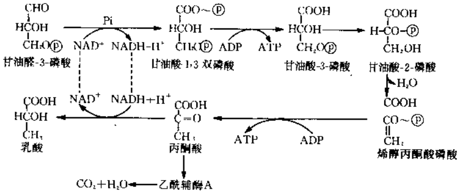
（2）葡糖－6－磷酸转变为果糖－6－磷酸是由葡糖磷酸异构酶催化的反应。其自由能变化小，故为可逆反应。

（3）果糖－6－磷酸转变为果糖－1，6－双磷酸是由果糖磷酸激酶 1 所催化，它是一种别构酶，其别构激活剂为 AMP、ADP、F6P、磷酸，别构抑制剂为 ATP、柠檬酸、长链脂肪酸，这一步酶反应是决定糖酵解速度的主要环节。

（4）醛缩酶催化果糖－1，6－双磷酸裂解成 1 分子甘油醛－3－磷酸和 1 分子二羟丙酮磷酸，反应也可逆向进行。

（5）甘油醛－3－磷酸和二羟丙酮磷酸都是丙糖磷酸；前者是醛糖，后者是酮糖，在磷酸丙糖异构酶的催化下可以相互转变。糖酵解时由于甘油醛－3－磷酸迅速进行下一步反应，所以二羟丙酮磷酸可顺利地转变为甘油醛－3－磷酸，完成了糖酵解的第一阶段。

阶段二　甘油醛－3－磷酸⟶丙酮酸↔乳酸
↓
乙酰辅酶 A→$CO_2 + H_2O$



糖酵解第Ⅱ阶段反应

（1）甘油醛－3－磷酸在甘油醛－3－磷酸脱氢酶的催化下，脱下的氢由 NAD^+ 接受，生成产物为甘油酸－1，3－双磷酸，这是糖酵解中所生成的第一个含高能键的化合物。

（2）甘油酸－1，3－双磷酸在甘油酸磷酸激酶催化下，其分子中 1 位碳原子上的高能磷酸基团转移到 ADP 分子上生成 ATP，产物是甘油酸－3－磷酸。在红细胞中，甘油酸－1，3－双磷酸通过甘油酸磷酸变位酶催化而生成大量甘油酸－2，3－双磷酸（2，3－BPG），与血红蛋白结合后，则血红蛋白不易与氧结合，在红细胞释放氧的过程中起了十分重要的作用。

（3）由甘油酸－3－磷酸⟹甘油酸－2－磷酸是由甘油酸磷酸变位酶催化的。

（4）烯醇化酶催化甘油酸－2－磷酸脱水而生成烯醇丙酮酸磷酸，此时分子内磷酸键转变为高能键，即烯醇磷酸酯键。

（5）烯醇丙酮酸磷酸分子中高能磷酸基团转移到 ADP，则生成 ATP，产物是丙酮酸，由丙酮酸激酶催化。此酶是别构酶，受果糖－1，6－双磷酸及烯醇丙酮酸磷酸激活，受 ATP、AMP、柠檬酸及丙氨酸抑制。

（6）在无氧条件下，丙酮酸还原成乳酸，此反应由乳酸脱氢酶催化，还原所需的氢则由甘油醛－3－磷酸脱氢供应，因此整个无氧糖酵解过程中虽有氧化反应，但不需要耗氧就得以完成。

（7）在有氧条件下则进行有氧酵解，丙酮酸经丙酮酸脱氢酶催化而产生乙酰辅酶 A，再进入三羧酸循环彻底氧化成 CO_2 与 H_2O，耗氧多，产生 ATP 也多。

糖酵解的能量代谢　在葡萄糖转变成乳酸的无氧糖酵解过程中，1mol 葡萄糖酵解生成 2mol 乳酸，实际仅净生成 2molATP；如果是在有氧条件下，生成的丙酮酸不再进一步还原为乳酸，那么生成的 2molNADH 就可进一步通过氧化磷酸化作用而产生 6molATP，而且丙酮酸还能进一步氧化，生成的 ATP 更多。

根据热力学数据计算，葡萄糖转变为乳酸时的自由能变化为－196kJ，但 2molADP 转变为 ATP 时，自由能的变化仅为 30.5×2 即 61kJ，故仅保存 31％的自由能在 ATP 中，以供组织耗能的需要。

糖酵解的生理意义　糖酵解的主要生理意义在于迅速供能。虽然无氧时每分子糖分解时仅净生成 2 分子 ATP，产生能量不多，而且在一般生理情况下，大多数组织有足够的氧以供有氧氧化之需，但在某些情况下机体或组织却能有效地适应供氧不足的情况。例如骨骼肌强烈收缩时的相对缺氧状态，就必须加强无氧糖酵解以补充运动所需能量。又如人初到高原，机体必须加强无氧糖酵解来适应高原缺氧的环境。在有些组织和细胞中，它还是主要获能方式，如成熟的红细胞

中无线粒体，几乎完全通过此途径获得能量，视网膜也有50%左右的能量来自糖酵解；红细胞糖酵解过程中还要通过支路代谢产物甘油酸-2,3-双磷酸(2,3-BPG)来调节血红蛋白运输氧的功能。

糖酵解的调节 糖酵解过程是释放能量的过程，其进行强度与细胞内能量代谢关系密切。但是各种调节主要通过糖酵解过程中的各种关键酶来进行，特别是其中的果糖磷酸激酶1的活性，具有最重要的调节意义。肌肉中果糖磷酸激酶1活性比肝脏中大20倍，故肌肉中糖酵解也远大于肝脏。

细胞内能量变化的调节作用 无论是肌细胞或肝细胞中，ATP含量低，或AMP含量高，均可促进酵解加速进行。已知AMP及无机磷酸盐浓度升高可激活果糖磷酸激酶1，而ATP浓度升高则抑制果糖磷酸激酶1、己糖激酶和丙酮酸激酶，减少糖酵解通路的进行。当缺氧或缺血时，细胞中AMP与无机磷酸盐增多，ATP及肌酸磷酸下降，故可加速组织中的糖酵解作用。

在肝细胞中，果糖-2,6-双磷酸是糖酵解的强别构激活剂。当葡萄糖进入肝细胞增多，或糖原降解增多而果糖-6-磷酸大量生成时，可经肝细胞液中的果糖磷酸激酶2催化而生成果糖-2,6-双磷酸，从而加强糖酵解。AMP及无机磷酸盐又可激活此果糖磷酸激酶2而促进果糖-2,6-双磷酸的生成，以利于糖酵解加速进行；相反地，ATP却可促进肝中果糖-2,6-双磷酸酶活性，加速果糖-2,6-双磷酸降解为果糖-6-磷酸，从而减少其对糖酵解的促进作用。

巴斯德效应 在无氧条件下糖酵解加强，消耗较多的葡萄糖，生成的ATP相对较少。在有氧条件下，葡萄糖分解较少，仍能供应较多的ATP，此时糖酵解减弱，葡萄糖消耗减少，乳酸生成量也减少，此种氧促进糖的有氧氧化而抑制糖的消耗的现象，为巴斯德在酵母发酵中发现，称为巴斯德效应。动物组织中的糖酵解作用也有类似的现象，可能是糖酵解作用与线粒体中进行的氧化磷酸化作用之间，相互竞争产生ATP所需的ADP及无机磷酸盐所致。此外，有氧条件下，生成较多的ATP及柠檬酸(通过三羧酸循环而生成)，均能抑制果糖磷酸激酶1活性，因而有氧时糖酵解作用减弱，葡萄糖的消耗减少。

但是在恶性肿瘤组织，以及视网膜、小肠粘膜、肾髓质和粒细胞中，糖酵解特别旺盛，在充分供给葡萄糖时，不论有氧与否，都有很强的糖酵解作用，反而抑制了糖的有氧氧化，称为Crabtree效应，或称为反巴斯德效应。可能仍然是过强的酵解酶系，竞争掉了线粒体氧化磷酸化所需的ADP与无机磷酸盐所致。

激素的调节作用 胰岛素是调节糖代谢的重要激素。人静脉注入胰岛素后数分钟，肝中果糖磷酸激酶1、丙酮酸激酶活性均升高；在肌肉中，胰岛素还能增强葡萄糖摄入细胞内，因而均能增强细胞内的糖酵解作用，促进乳酸及丙酮酸的生成。当胰岛素长期作用时，又能诱导果糖磷酸激酶1等的合成，从而稳定地增强糖酵解作用。

胰高血糖素或是其第二信使cAMP则可抑制肝中果糖磷酸激酶1而降低其糖酵解，这是通过cAMP-蛋白激酶系统而使此酶进行磷酸化修饰，使酶与底物果糖-6-磷酸或激活剂果糖-2,6-双磷酸的结合减少，导致酶活性降低，同时又能使果糖磷酸激酶2及果糖-2,6-双磷酸酶进行磷酸化修饰，以致果糖-2,6-双磷酸生成减少，降解增多，导致果糖-2,6-双磷酸含量迅速下降，从而减少了对糖酵解的别构激活而酵解作用显著降低。

肾上腺素能促进肌糖原分解，产生的葡糖-6-磷酸可抑制肌肉中的己糖激酶，使肌肉摄取葡萄糖减少。更重要的是通过β受体产生的cAMP，也能使果糖磷酸激酶1及丙酮酸激酶活性下降而减少糖酵解。在肝细胞也能作用于β受体，使肝内果糖-2,6-双磷酸减少，不利于果糖磷酸激酶1的活化而减少了糖酵解作用。

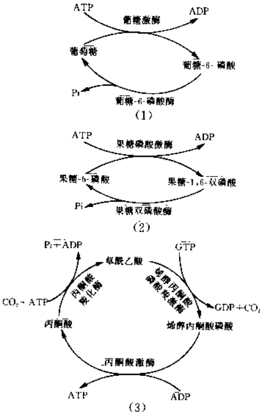
糖异生

由非糖物质转变为葡萄糖或糖原的过程称为糖异生(gluconeogenesis)。非糖物质主要有生糖氨基酸(甘、丙、苏、天冬、谷、半胱、脯、精、组氨酸等)、有机酸(乳酸、丙酮酸及三羧酸循环中各种羧酸)和甘油等能转变为糖。在生理情况下，空腹时，肝脏是糖异生的主要器官，长期饥饿和酸中毒时，肾脏的糖异生作用大大加强，生成的糖量等于其消耗量的10倍，但贮存糖原不多。

糖异生途径 类似于糖酵解的逆过程，但糖酵解过程中已糖激酶、果糖磷酸激酶1和丙酮酸激酶所催化的反应为吸能反应，是难以逆向进行的单向反应，需要通过其他反应途径和另一些酶来催化，才能越过"能障"实现糖异生作用。由己糖激酶(或葡糖激酶)和果糖磷酸激酶1催化的两个反应的逆行过程，可以分别由另外两种磷酸酶即葡糖-6-磷酸酶和果糖-1,6-双磷酸酶催化，以另一反应途径绕过各自的"能障"。这种由不同酶催化的单向反应使两个作用物互变的循环称为底物循环(见图)。

丙酮酸激酶催化的不可逆反应是由另两种酶即丙酮酸羧化酶和烯醇丙酮酸磷酸羧激酶催化的两步反应，构成一条称为丙酮酸羧化旁路(pyruvate carboxylation shunt)的途径，从而绕过烯醇丙酮酸磷酸→丙酮酸不可逆反应的"能障"。

异生过程的其他酶和糖酵解反应的酶相同，以上4种酶为糖异生过程越过3个能障的关键酶，其中丙酮酸羧化酶存在于线粒体中，在CO_2与ATP参与下使



糖异生过程中的底物循环

丙酮酸羧化生成草酰乙酸，是体内草酰乙酸的重要来源之一。

糖异生的生理意义　主要能使机体在空腹或饥饿情况下保持血糖浓度的相对恒定。正常血糖浓度为4.4—5.6mmol/L，禁食1d以后血糖浓度仍可保持在4mmol/L左右，这对于保证某些主要依赖葡萄糖供能的组织（如脑和红细胞）的功能具有重大意义。此外肌肉运动不断产生乳酸，大部分可经血液运送到肝脏，通过糖异生作用合成肝糖原或葡萄糖以补充血糖。另有蛋白质分解产生的氨基酸也可异生成糖。肾脏的糖异生作用有利于排H^+保Na^+，维持机体的酸碱平衡，故长期饥饿时肾脏糖异生作用加强。

糖异生的调节　主要有三方面。

代谢物的调节作用　糖异生作用的底物如乳酸、丙酮酸、丙氨酸等参与异生时，必先活化生成烯醇丙酮酸磷酸。这一过程是在线粒体内酶的参与下完成的，因此，丙酮酸必须先转运进入肝线粒体，这一转运过程有限速作用。饥饿时，丙酮酸转运加速，有利于在线粒体内羧化生成草酰乙酸，再生成烯醇丙酮酸磷酸，从而加强了糖异生过程。丙氨酸易于进入线粒体，再脱氨形成丙酮酸，不受线粒体膜的限制，而且丙氨酸还有抑制丙酮酸激酶而减少糖酵解的作用，均有利于参与糖异生作用。

乙酰CoA生成过多时能激活丙酮酸羧化酶，生成草酰乙酸，进入三羧酸循环。所产生的柠檬酸，又可从线粒体转运到胞液，抑制果糖磷酸激酶1而限制了糖酵解，这都有利于糖异生的进行。现已证明，脂肪酸进入肝细胞增多时，能促进果糖双磷酸酶活性而抑制丙酮酸激酶及果糖磷酸激酶1，因而能显著地促进糖异生而减少糖酵解。事实上，凡是糖异生加强时，必定同时出现糖酵解减弱，一切促进糖异生过程的因素均有降低糖酵解的作用，如果糖-2,6-双磷酸生成时，加强了糖酵解，同时抑制了果糖双磷酸酶活性而影响了糖异生作用。当烯醇丙酮酸磷酸或柠檬酸生成增多时，即可抑制果糖磷酸激酶2而减少果糖-2,6-双磷酸的生成，从而促进了糖异生作用。

能量变化的调节作用　糖异生过程是需要ATP的，因此ATP的充分供应可以促进糖异生。已知细胞内ATP浓度升高时可抑制糖酵解，同时也加强果糖-2,6-双磷酸的降解，以推动糖异生作用。AMP则能直接抑制果糖双磷酸酶而抑制糖异生向前推进。

激素的调节作用　胰高血糖素可加速氨基酸进入肝细胞及丙酮酸进入线粒体，有利于为糖异生提供底物；同时又可促进果糖双磷酸酶活性而加强糖异生的进行，这是由于通过cAMP-蛋白激酶而使果糖-2,6-双磷酸酶进行磷酸化修饰后，活性加强，细胞内果糖-2,6-双磷酸减少而实现的。而且胰高血糖素长期作用时还能诱导果糖-1,6-双磷酸酶的生成，稳定地加强糖异生作用。

儿茶酚胺无论通过α受体或β受体，均有促进糖异生的作用。糖皮质激素更能诱导各种糖异生过程中的关键酶，为cAMP等第二信使发挥作用创造条件，切除肾上腺的大鼠则丧失胰高血糖素促进肝糖异生的作用。

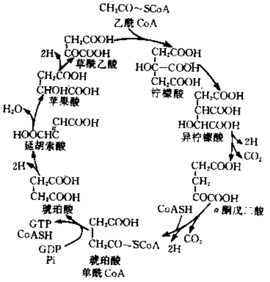
胰岛素能对抗胰高血糖素及肾上腺素促进的糖异生作用，长期时还能阻抑肝中各种糖异生关键酶的生成而减少糖异生。

三羧酸循环

糖、脂肪酸或氨基酸氧化分解过程中产生的乙酰辅酶A（乙酰CoA）在进一步彻底氧化其乙酰基时，必须先与草酸乙酸缩合成柠檬酸，再通过一系列三羧基及二羧基有机酸的转变才能完成。由于此过程中第一个中间产物是带有三个羧基的柠檬酸，故称为三羧酸循环（tricarboxylic cycle），又称柠檬酸循环（citric acid cycle）。此循环由H. Krebs最先提出，故又称Krebs循环。

三羧酸循环的反应过程　各种细胞的线粒体中均可进行此循环，它由一系列酶促反应完成，大致如下图所示：

循环过程中首先由草酰乙酸与乙酰辅酶A的乙



三羧酸循环过程

酰基在柠檬酸合成酶催化下，缩合生成柠檬酸，释出辅酶 A 及较多的自由能，使反应单向进行。产生的柠檬酸在顺乌头酸酶作用下，经过中间产物顺乌头酸再异构成异柠檬酸。异柠檬酸脱氢酶促使异柠檬酸氧化脱羧，以 NAD^+ 作为辅酶受氢，同时释出 CO_2，生成 α 酮戊二酸，再经 α 酮戊二酸脱氢酶催化其氧化脱羧，生成琥珀酸单酰 CoA。此时释出的自由能一部分以高能硫酯键形式贮存在琥珀酸单酰 CoA 中。这是一个复合酶系，除了需要 CoA 参与外，还需由辅酶硫胺素焦磷酸酯参与脱羧作用，由硫辛酸、FAD 及 NAD^+ 参与脱氢作用。产物琥珀酸单酰 CoA 在琥珀酸单酰 CoA 合成酶的作用下，可以将其高能键中的自由能用于鸟苷二磷酸(GDP)合成鸟苷三磷酸(GTP)，后者还可将能量转移而生成腺苷三磷酸(ATP)，作为供能物质。产生的琥珀酸则经琥珀酸脱氢酶催化，以 FAD 受氢，产生延胡索酸。再经延胡索酸酶催化，加水生成苹果酸。最后经苹果酸脱氢酶催化其脱氢，以 NAD^+ 受氢，产物则又是最初参与作用的草酰乙酸。通过这一循环，乙酰 CoA 中的乙酰基完全氧化分解成 2 分子 CO_2，4 次脱下的氢，有 3 次经 NAD^+ 受氢、1 次由 FAD 受氢，均能在线粒体内膜的呼吸链上递氢而生成 H_2O，同时经过氧化磷酸化而产生更多的 ATP。这是物质代谢中产生 ATP 最多的过程。在此过程中，三羧酸循环的中间产物包括草酰乙酸在内，最终并不消耗，仅是起了催化作用。

三羧酸循环的生理意义 主要有以下三方面。

三羧酸循环是糖、脂肪及氨基酸氧化分解的最终代谢通路 糖氧化分解产生的丙酮酸可在线粒体由丙酮酸脱氢酶系催化生成乙酰 CoA，进入三羧酸循环才能彻底氧化成 H_2O 与 CO_2；脂肪酸经 β 氧化也是先产生乙酰 CoA，再经三羧酸循环而完全氧化的；氨基酸经氧化脱氨后形成的 α 酮酸，有的就是丙酮酸，有的可进一步形成酮体，均可再氧化成乙酰 CoA 进入三羧酸循环，还有一些氨基酸可先氧化生成 α 酮戊二酸、琥珀酸或延胡索酸而参加到三羧酸循环，最终形成草酰乙酸，后者又可转变成丙酮酸，再以乙酰 CoA 进入三羧酸循环而彻底氧化。

三羧酸循环提供还原性物质 还原性物质如 NADH、$FADH_2$ 为 ATP 大量合成提供了来源。因为有 4 次脱氢，3 次形成 NADH，1 次形成 $FADH_2$。这些还原性物质经呼吸链及氧化磷酸化，每分子乙酰辅酶 A 循环 1 次，共可产生 11 分子 ATP，再加上琥珀酸单酰 CoA 分解而产生的 1 分子 ATP，故总共生成 12 分子 ATP，因而成为 ATP 的最大来源。

三羧酸循环是糖、脂肪及氨基酸代谢互变的联系通路 糖分解而转变成脂肪酸，必须由乙酰 CoA 在线粒体中先进入三羧酸循环，形成柠檬酸，才能由相应载体转运出线粒体，在胞液经柠檬酸裂解酶催化再产生乙酰 CoA，才能在内质网上合成脂肪酸。氨基酸分解时也必须先形成各种三羧酸循环的中间产物，最后经由苹果酸转运出线粒体，才能参与糖的合成。糖代谢产物也常先形成三羧酸循环的中间产物如 α 酮戊二酸、草酰乙酸等，再参与一些非营养必需氨基酸的生成。

三羧酸循环的调节 主要有两方面。

NAD^+/NADH 的调节作用 三羧酸循环能为各种细胞提供能量，因此通过氧化磷酸化进行呼吸控制可进一步调节三羧酸循环。由于三羧酸循环中有 3 次脱氢由 NAD^+ 受氢，因此 NAD^+ 的供应情况可以影响三羧酸循环进行的速率，但实际上线粒体内 NAD^+ 供应还是足够的，而是 NAD^+/NADH 的比值对柠檬酸合成酶具有调节作用，当 NADH 升高时就能直接抑制柠檬酸合成酶而影响三羧酸循环的进行。此外，当 NAD^+/NADH 比值降低时，可影响草酰乙酸/苹果酸的比值，使线粒体内草酰乙酸浓度下降，影响柠檬酸的合成，使三羧酸循环减慢。

ATP/ADP 的调节作用 ADP 可使线粒体内异柠檬酸脱氢酶变构激活，ATP/ADP 比值的升高也可抑制 α 酮戊二酸脱氢酶的活性，然而更重要的是线粒体内 ATP/ADP 的比值会影响 GTP/GDP 的比值，此比值升高可阻滞催化生成琥珀酸的硫激酶发挥作用，而琥珀酸单酰 CoA 的堆积又能竞争性抑制乙酰 CoA 参与柠檬酸合成的过程，因而间接抑制了柠檬酸合成酶，延缓了三羧酸循环的速率。

呼吸链

在生物氧化过程中，各种物质代谢进行脱氢氧化时，所释出的氢大多由辅酶受氢，再经过一系列递氢体或递电子体传递氢或电子，最终与氧结合而生成 H_2O。

此种辅酶受氢体及一系列递氢体(或递电子体)组成传递氢(或电子)的连锁反应,与细胞内的呼吸过程密切相关,称为呼吸链(respiratory chain)。

组成呼吸链的成分均排列在线粒体内膜中。根据线粒体内膜碎片组成,呼吸链有以下几种成分:

(1) NADH及NADH脱氢酶:物质代谢中,许多脱氢酶如丙酮酸脱氢酶、α酮戊二酸脱氢酶、谷氨酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、β羟丁酸脱氢酶等,均以NAD^+为辅酶,受氢而形成NADH。在线粒体内膜上,NADH则经NADH脱氢酶催化,将其氢原子传递到NADH脱氢酶的主要酶辅基黄素单核苷酸(FMN)上。

$$NADH + H^+ + FMN \rightarrow NAD^+ + FMNH_2$$

此酶为多亚基大复合物,又可将$FMNH_2$的氢传递给线粒体内膜中的辅酶Q(又称泛醌)。此酶也能接受NADPH传来之氢,但效果较差,故NADPH一般先通过转氢酶将其氢转移到NAD^+,形成NADH后,再由其递氢。

在$FMNH_2$传递氢到辅酶Q的过程中还需经过酶系中一系列的铁硫蛋白(Fe_2S_2及Fe_4S_4)的氧化还原作用,才能最终传递到辅酶Q,故又称其为NADH-辅酶Q还原酶。

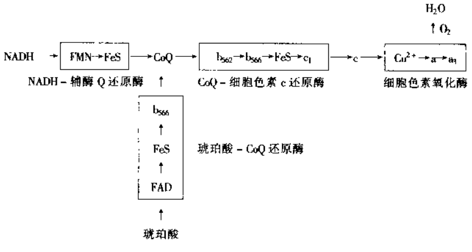
(2) 辅酶Q:为线粒体内膜脂质中存在的具有多个异戊烯单位连接的长侧链苯醌化合物。广泛存在于各种细胞,故又名泛醌。多见为带有10个异戊烯单位长侧链的泛醌,可简写为CoQ_{10}。由于侧链非极性,使泛醌具有亲脂性,并可在线粒体内膜中快速扩散。

辅酶Q不仅可接受NADH脱氢酶传递而来的氢,也可接受以黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)为辅基的黄素酶类脱氢酶传递而来的氢,如琥珀酸脱氢酶使琥珀酸脱氢而传递至FAD形成$FADH_2$,再经酶分子中的一些铁硫蛋白传递至辅酶Q。脂肪酸脱氢酶也以类似方式递氢。

辅酶Q受氢而还原,又可进一步将其氢释出,由一系列细胞色素传递其电子至氧分子。

(3) 细胞色素:为一组血红素蛋白,具有不同的可见光谱,根据光谱吸收峰,一般分为a、b、c 3型。与c型类似的尚有c_1型。细胞色素c及c_1中血红素皆以硫酯键共价结合到蛋白质上;b型根据光谱的微小差异又可区分为几种如b_{562}、b_{566}等。细胞色素a及a_3的辅基为侧链修饰的血红素a,除血红素Fe外,尚与Cu离子结合,无论是血红素Fe或是Cu,在传递电子过程中均经过离子价的变化,Fe在+2价与+3价间变化,Cu在+1价与+2价间变化,藉此为细胞色素传递电子。在线粒体内膜中,细胞色素c易溶解出来,其他细胞色素均整合在膜中,其中细胞色素b_{562}、细胞色素c_1与铁硫蛋白则结合大分子的CoQ-细胞色素c还原酶,在辅酶Q及细胞色素c之间传递电子。细胞色素a与a_3则结合成细胞色素氧化酶大分子,从而最终将电子传递到氧,产生H_2O。

根据以上情况,目前将细胞内线粒体呼吸链的组成排列大致安排如下:



呼吸链组成顺序

呼吸链的递氢(或递电子)过程是一个逐步释放能量的过程,这些能量通过氧化磷酸化在线粒体内膜ATP合成酶系上可逐步形成ATP,供细胞利用。已知在NADH脱氢酶阶段,CoQ-细胞色素c还原酶阶段及细胞色素氧化酶阶段各可形成1分子ATP。

多种药物可以抑制呼吸链中某些成分发挥作用,从而抑制细胞呼吸。这些药物是:①鱼藤酮,是在南美洲植物中找到的杀虫剂,有抑制NADH脱氢酶的作用。②阿米妥,为巴比妥类药物,也作用于NADH脱氢酶。③抗霉素A,为抗生素,能阻止电子从细胞色素b向c_1的传递。④氰化物与叠氮钠,与氧化型细胞色素a_3结合而使电子不能传递到O_2,细胞内90%的氧耗经此进行,此酶抑制则产生严重的毒性作用。一氧化碳除了能作用于还原型血红蛋白而引起中毒外,也能作用于还原型细胞色素a_3,抑制呼吸链的递电子作用。

组织中毒性缺氧时,呼吸链传递的氢无法与O_2结

合，这不仅影响呼吸链发挥作用，也影响氧化磷酸化及ATP的生成，从而不能维持正常细胞功能，改变了细胞内pH值及离子平衡，可致线粒体肿胀，溶酶体破坏，乃至细胞自溶而完全破坏。

氧化磷酸化

生物体中物质氧化释放的能量，供给ADP和无机磷酸盐来合成ATP的偶联反应，称为氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)。人体内细胞中此种作用在线粒体内完成，因此线粒体是细胞内能量转换的主要部位，甚至有人称其为人体的"发电站"。

氧化磷酸化作用体系 此种作用主要在线粒体内膜上进行。内膜上存在一些递氢体(或递电子体)组成的呼吸链，当各种营养物质——糖、脂肪或氨基酸进行分解时，许多中间产物均以脱氢方式，在相应脱氢酶催化下，将底物脱下的氢，传递到线粒体内膜，再由呼吸链传递，最终使氢与氧化合成H_2O(见"呼吸链"条)。同时将递氢过程中所释放的能量逐步偶联到线粒体内膜的ATP合成酶系，使ADP与无机磷酸盐结合成ATP。因此氧化磷酸化实质上是线粒体内膜中呼吸链与ATP合成酶系的偶联。

P/O值的意义 当各种物质氧化时，每消耗1mol氧原子所利用的无机磷的mol数，也即合成ATP的mol数，称为该物质的P/O值。不同底物通过线粒体氧化时，根据P/O值的差别，可以说明ATP的生成量有所不同，故可根据各种物质氧化时的P/O值来了解呼吸链上ATP的生成情况。根据实际测定，β羟丁酸氧化成乙酰乙酸时，P/O值近于3，即可产生3个ATP；琥珀酸脱氢氧化成琥珀酸单酰CoA时，P/O值近于2，即可产生2个ATP；细胞色素c氧化时，P/O值近于1，即可产生1个ATP。对照此3种物质的呼吸链传递氢的过程，可以推算到呼吸链中ATP产生的部位，分别在NADH脱氢酶阶段、CoQ－细胞色素c还原酶阶段、及细胞色素氧化酶阶段，各可合成1个ATP。

ATP合成酶系 镶嵌在线粒体内膜上，由F_0和F_1两部分组成。F_1呈球形，通过柄部蛋白质接到包埋在内膜中的柄底F_0上，故又称三联体。其中F_1催化ATP合成，但F_1单独存在时由于缺乏与呼吸链偶联的能量供应，则不能进行ATP合成，只能催化ATP水解，故此ATP合成酶又称为ATP酶。F_0为脂蛋白，一般认为是H^+孔道。而柄部蛋白质为几个调节H^+流动的亚基，从而调节ATP合成。三联体的三部分完好无损地处于内膜上，才能完成ATP的合成。

偶联机制 一般认为化学渗透学说(chemiosmotic theory)较为可靠。即线粒体内膜中的呼吸链在电子传递过程中释放的自由能可以作为动力，将内膜内侧的H^+逆浓度差转运到内膜外侧，于是在内膜两侧形成电化学质子梯度。此种梯度所产生的力，可以促使H^+通过三联体的H^+孔道流向内膜内基质，随着H^+梯度降低所释放的自由能则可供应给ATP合成酶以合成ATP。

影响ATP合成的因素 (1) 解偶联剂：2,4－二硝基酚可作用于线粒体内膜，使H^+能在内膜上自由通透，以致呼吸链电子传递时，不能在内膜上形成H^+浓度梯度，也就不能利用化学渗透能来合成ATP。

(2) 特异抑制剂：寡霉素(oligomycin)能与酶系中F_0特异结合而使ATP合成受到抑制。

(3) 离子载体：如缬霉素(valinomycin)能与K^+结合，将K^+从内膜外侧转运到内侧基质中，从而降低了膜内外的电化学梯度，也能抑制ATP合成。

(4) ATP/ADP比值：线粒体内膜上有腺苷酸转运载体，可将胞液中ADP转运到线粒体内基质中，与ATP交换，使ATP输出利用。当ADP转运入线粒体内增多，ATP/ADP比值下降，则可促进ATP生成，并使呼吸链上电子传递加强，促进氧化磷酸化。Ca^{2+}有促进腺苷酸转运的作用，长链脂酰CoA则可抑制转运，间接影响氧化磷酸化。

(5) 甲状腺激素：能促进氧化磷酸化，机制尚不明。

戊糖磷酸通路

葡萄糖分解代谢中，通过直接氧化脱羧形成戊糖磷酸等中间产物而完成的通路称为戊糖磷酸通路(pentose－phosphate pathway)。糖分解代谢除了氧化供应ATP外，还可提供生物合成所需要的还原当量，主要是NADH及NADPH。糖酵解过程及三羧酸循环可以产生NADH，而戊糖磷酸通路(又称己糖磷酸支路)则生成大量NADPH，参与机体许多生物合成过程，同时这一途径中还产生了多种糖的磷酸化合物，为机体合成其他具有重要生理意义的糖类物质提供来源。

戊糖磷酸通路过程 此途径以葡糖－6－磷酸起始，在1位碳上直接脱氢脱羧产生NADPH和戊糖磷酸，接着进行戊糖磷酸等的相互转变，可以生成三碳、四碳、六碳、七碳糖等的磷酸酯。有时还有八碳糖的磷酸酯。附图为戊糖磷酸通路的简图。此途径可分为2个阶段：从葡糖－6－磷酸脱氢、脱羧生成核糖－5－磷酸为氧化阶段，是该通路的不可逆部分；从戊糖磷酸分子重排，直到产生己糖磷酸和丙糖磷酸，为该通路的非氧化阶段，是可逆的部分。所有反应均在胞液中进行。如图所示，戊糖磷酸途径可写成如下两个反应式：

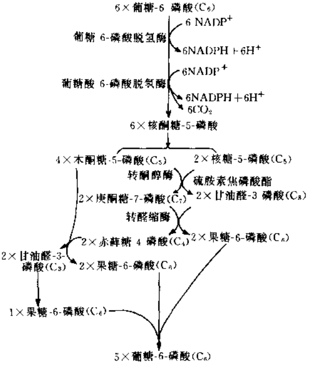
(1) 6×葡糖－6－磷酸＋$12NADP^+$⟶
6×核酮糖－5－磷酸＋$6CO_2$＋12NADPH＋$12H^+$

(2) 6×核酮糖－5－磷酸⟶
5×葡糖－6－磷酸＋Pi

(1)和(2)的总反应则为

$$\text{葡糖}-6-\text{磷酸}+12NADP^{+}\xrightarrow[-P_i]{}6CO_2+12NADPH+12H^{+}$$

故在此通路过程中1分子葡萄糖完全氧化而产生了12个分子NADPH,可参与其他合成代谢。



戊糖磷酸通路简图

葡糖-6-磷酸是糖有氧氧化、糖酵解、戊糖磷酸途径及糖原合成、分解等代谢反应的交叉点,因此葡糖-6-磷酸脱氢酶活性的调节对戊糖磷酸途径有较大影响。此酶活性与NADPH的量有依赖关系,NADPH在生理浓度的1/3(100μmol/L)时对此途径即有强抑制作用。氧化型谷胱甘肽(GSSG)可以使NADPH氧化为$NADP^{+}$,具有解除NADPH的抑制作用。长链脂肪酸及脂酰辅酶A能与葡糖-6-磷酸脱氢酶进行可逆结合,并使酶释出$NADP^{+}$,酶则由二聚体变成无活性的单体,故有抑制作用。

戊糖磷酸通路的调节 其影响因素是多方面的。

(1)激素的调节作用:胰岛素可加强葡萄糖通过此途径的代谢。实验证明,胰岛素能使此通路中多种酶的活性升高,不仅使葡糖-6-磷酸脱氢酶及葡糖酸-6-磷酸脱氢酶活性升高,各种长度碳链糖的磷酸酯互相转变有关的转酮醇酶及转醛醇酶也因胰岛素的作用而有所升高。胰高血糖素则能阻止此种升高现象。但是注射去甲肾上腺素15min,却能使葡糖-6-磷酸脱氢酶及转酮醇酶活性升高。此外,甲状腺激素,特别是三碘甲腺原氨酸能诱导大鼠肝中葡糖-6-磷酸脱氢酶及葡糖酸-6-磷酸脱氢酶的生成;切除甲状腺时,肝中戊糖磷酸通路酶系含量减少。但是在人甲状腺功能亢进者,体内葡萄糖通过戊糖磷酸通路的代谢却有下降的现象,机制尚不明。

(2)食糖的影响:根据鼠肝实验,摄取高葡萄糖饮食时,肝中葡糖-6-磷酸脱氢酶及葡糖酸-6-磷酸脱氢酶,以及转酮醇酶的含量均增多,显然是食糖具有诱导此通路中酶系的合成作用。进食高果糖或高蔗糖时,此种作用更为强烈。

戊糖磷酸通路的生理意义 (1)体内NADPH主要由此通路产生:NADPH作为还原性物质,具有供氢作用,参与体内多种物质的合成。如脂肪酸、胆固醇和类固醇化合物的生物合成,均需要NADPH。故此途径在肝、脂肪组织及肾上腺中都较旺盛。而且许多激素、药物或毒物的生物转化过程中也需要NADPH参与加单氧酶系作用,完成各种羟化反应。此外,NADPH还具有保护巯基处于还原状态的功能,对谷胱甘肽和许多巯基酶的正常功能有重要的保护意义,因此红细胞中缺乏葡糖-6-磷酸脱氢酶的人,就是因为NADPH供应不足,谷胱甘肽也不能维持于还原状态,不仅影响高铁血红蛋白不易还原为具有运输氧功能的正常血红蛋白,而且红细胞也易于破坏而发生溶血性贫血。

(2)核糖-5-磷酸是此通路的主要中间产物:核糖-5-磷酸是核酸中核糖的主要来源,也参与多种核苷酸辅酶的合成。实际上核酸或核苷酸中核糖也可循此途径进行分解代谢。

糖醛酸通路

葡萄糖磷酸化后,再活化成葡糖尿苷二磷酸,尚可

进一步转变成葡糖醛酸而参与分解代谢，此通路称为糖醛酸通路(uronic acid pathway)，下式为葡糖醛酸生成过程：

葡萄糖

↓

葡糖－6－磷酸

↓

葡糖－1－磷酸

↓

尿苷二磷酸葡糖(UDPG)

↓ $2NAD^+$ UDPG脱氢酶

尿苷二磷酸葡糖醛酸(UDPGA)

↓

UDP＋葡糖醛酸

此途径的关键性中间产物是尿苷二磷酸葡糖醛酸(UDPGA)，即所谓"活性葡糖醛酸"。硫酸软骨素及其他某些多糖分子中的葡糖醛酸基即由其提供。它也是生物转化中最重要的结合物，用于类固醇激素、某些药物及胆红素等与葡糖醛酸结合，以利于排泄。

D－葡糖醛酸从UDPGA中分解出来后，尚可在大鼠等动物体内还原成L－古洛糖酸，再进一步合成L－抗坏血酸。人体、灵长类及豚鼠体内缺乏古洛糖酸内酯氧化酶，不能合成L－抗坏血酸，必须依靠食物供给。但是，L－古洛糖酸可在肝中转变为L－木酮糖，最终形成5－磷酸木酮糖，又可参与到戊糖磷酸途径而代谢。

糖蛋白代谢

糖蛋白在细胞内合成、转运及其降解过程，除了一些与一般蛋白质类似的情况外，关于其糖链的代谢有一定的特殊性，通常所称糖蛋白代谢(glycoprotein metabolism)，主要说明其中糖链的代谢情况。

糖蛋白生物合成 糖蛋白一般在细胞内粗面内质网的核糖体上合成其蛋白质的多肽链，此时其糖链也在相应的氨基酸位点上开始合成，并在滑面内质网及高尔基体中完成糖链的主要部分。

糖蛋白糖链的生物合成 各种糖链中的糖基都是在非常专一的糖基转移酶催化下，逐个连接而形成。糖基的供体均为各种核苷酸糖，此类核苷酸糖是由葡萄糖和其他单糖(如甘露糖、半乳糖等)经磷酸化，再形成各种衍生物，最终均进行核苷酸化而使其活化后，再参与糖链合成。葡萄糖的活化形式为尿苷二磷酸葡糖(UDPG或UDPGlc)，它可以转化为尿苷二磷酸半乳糖(UDPGal)，作为半乳糖的活化形式。葡糖也可转化生成尿苷二磷酸N－乙酰氨基葡糖(UDPGlcNAc)及尿苷二磷酸N－乙酰氨基半乳糖(UDPGalNAc)；甘露糖则以鸟苷二磷酸甘露糖(GDP－Man)为其活化形式，还可转变为鸟苷二磷酸岩藻糖(GDP－Fuc)。但是糖链合成有时还需唾液酸，它是由N－乙酰氨基甘露糖活化后与烯醇丙酮酸磷酸缩合而成的9碳化合物的衍生物。其活化形式是胞苷一磷酸唾液酸(CMP－唾液酸)。由这些活性化合物通过各种专一的酶催化，可直接参与各种糖链的合成(图1)。

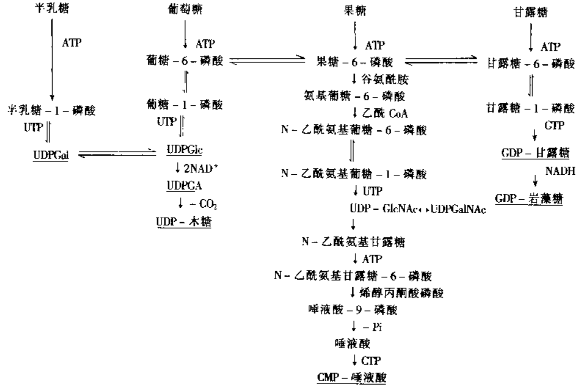


图1 各种核苷酸糖及其衍生物的生成途径

糖链连接到肽链上的方式最常见的有 N－连接糖链与 O－连接糖链，分别连接在肽链的天冬酰胺的酰胺基上及丝氨酸或苏氨酸的羟基上。

（1）N－连接糖链的合成：连接在天冬酰胺的酰胺基上的糖链不是直接从核苷酸糖中将单糖基逐一连接到多肽链上，而是在载体脂质长萜醇（dolichol）上先生成 G－寡糖链，再转移到多肽链上，然后进行糖链的修剪与延长而完成。在粗面内质网膜上经过各种专一的糖基转移酶将各种核苷酸糖中的两个乙酰氨基葡糖基、9—10 个甘露糖基及 2—3 个葡萄糖基逐步转移到磷酸长萜醇（Ⓟ－Dol）上，形成 G－寡糖，作为 N－连接糖链的共同内核（图 2）。

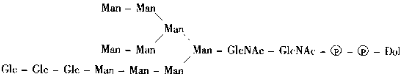
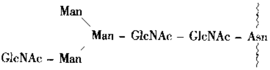


图 2　G－寡糖链结构

当蛋白质多肽链合成而进入内质网腔时，G－寡糖即从Ⓟ－Ⓟ－Dol 上转移到肽链中特定的天冬酰胺残基上，形成 N－糖肽链。然后在内质网及高尔基体中经多种专一的糖苷酶将 G－寡糖链末端的 3 个葡萄糖基及 4 个甘露糖基依次切除，接上 1 个 GlcNAc 后又可切除两个甘露糖基，形成 N－连接糖链的共同内核，



即然后共同内核又可经各种专一的糖苷转移酶，逐一加上各种单糖基，使糖链延长或形成新的分支，成为各种不同类型的 N－连接糖链。这些过程主要在高尔基体中完成，糖链末端往往带有半乳糖或唾液酸基。成熟的糖蛋白既可定位于细胞内，也可随囊泡转运到质膜，形成膜糖蛋白，也可经质膜分泌出细胞，成为体液中的糖蛋白。随着成熟情况的不同，这些糖链大致可分为 3 种类型：①高甘露糖型，其中许多原先的甘露糖基仍未修剪完成。②复杂型，甘露糖修剪好各分支，并均已接上 GlcNAc，Gal 及唾液酸等。③杂交型，部分分支甘露糖未修剪，部分分支已修剪并已延伸接上其他糖基，有时在最近端甘露糖基上还会接平分型（bisecting）GlcNAc。因此形成了各种复杂的糖链结构。

（2）O－连接糖链的合成：当蛋白质合成时，在相应的丝氨酸或苏氨酸残基上，首先由专一的 N－乙酰氨基半乳糖转移酶催化，从 UDP－GalNAc 中将 GalNAc 转移到丝氨酸或苏氨酸残基的羟基上，然后再通过各种专一糖苷转移酶催化，依次在 GalNAc 上添加其他糖基，添加何种糖基及糖苷键连接方式均决定于酶的专一性及相对活性，其整个过程主要在高尔基体中完成。

（3）蛋白聚糖中糖胺聚糖的合成：蛋白聚糖属于广义的糖蛋白，其中各糖胺聚糖链虽然是以二糖单位形成的大分子糖链，但在此类糖链合成时，仍然是以单个糖基从核苷酸糖中依次转移到糖链中的，与前述 O－连接糖链类似，是通过各种糖基转移酶催化而直接在肽链上完成的。以硫酸软骨素蛋白聚糖为例，先形成的核心蛋白上，经木糖转移酶将 UDP－木糖中的木糖转移到丝氨酸残基的羟基，再依次转移两个半乳糖基及一个葡糖醛酸基，分别由不同的酶催化，形成四糖的连接区，然后重复二糖单位，由 N－乙酰氨基半乳糖和葡糖醛酸交替转移到非还原末端上，由两种转移酶分别作用，使糖链延长。糖基上的硫酸基团则由专一的硫酸转移酶催化 3′－磷酸腺苷－5′－磷酸硫酸（PAPS），使硫酸基团转移到软骨素的 N－乙酰氨基半乳糖基的 4－和 6－位上而成。

硫酸皮肤素中的艾杜糖醛酸是由糖胺多糖中的葡糖醛酸转化而成，常与硫酸化同时进行。肝素合成时与硫酸软骨素类似，除了也能生成艾杜糖醛酸以外，其硫酸化作用更为广泛，在 N－乙酰氨基葡萄糖基上去除乙酰基，再进行 N－硫酸化，也可在艾杜糖醛酸 C－2 及氨基葡糖 C－6 上进行 O－硫酸化，因此其中含硫酸基团较多。硫酸类肝素也与肝素类似，但去乙酰基程度较低，故 N－硫酸化较少；由于艾杜糖醛酸较少，故 O－硫酸化也较少。关于透明质酸的合成，目前了解不多。

糖蛋白降解　体内有多种糖苷酶及蛋白酶参与糖蛋白的降解，主要位于溶酶体中，许多糖蛋白的降解是由糖苷酶水解糖链的作用开始的。因为糖链末端的唾液酸具有保护作用，可以抵御蛋白酶的催化；血浆糖蛋白的糖链末端唾液酸基则可防止糖蛋白被肝细胞摄取而清除，因此糖蛋白中糖链降解是糖蛋白降解中的重要问题。

参与糖链降解的绝大多数糖苷酶是外切酶，基本上是从糖链的非还原末端依次将各种糖基逐个降解，因此要完成全部糖链的降解，需要有全套外切糖苷酶存在，缺少任何一种酶，糖链降解将终止在该酶作用的部位。已经发现了各种外切糖苷酶的先天性缺乏症，导致各种糖蛋白或糖脂降解异常，可以产生各种不同的疾病症状。如多种类型的粘多糖贮积症、甘露糖贮积症等。

尚有少数内切糖苷酶，可将糖链裂解为寡糖，故有较大的降解效力，其寡糖可再由外切糖苷酶进一步水

解。内切糖苷酶中最重要的是透明质酸酶,可作用于透明质酸及硫酸软骨素,此酶存在于血清、脑和胎盘等组织或体液中。人体中尚存在艾杜糖醛酸酶,可从已脱去硫酸基的硫酸皮肤素中切下艾杜糖醛酸。脱硫酸基团则分别由 N-硫酸酯酶及几种 O-硫酸酯酶催化糖链中的硫酸基团水解出来。硫酸基团的水解,往往有利于聚糖链的进一步降解。

生物转化

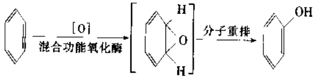
多种非营养物质,包括体内生成的各种小分子活性物质,以及进入体内的一些异物、毒物、药物及致癌物等,可以在肝、肾等细胞中进行代谢转变,增强其极性和水溶性,以利于进一步随胆汁或尿排出,同时也改变了它们的毒性或药理作用,此种过程称为生物转化(biotransformation)。一般是通过氧化、还原、水解、结合等反应而完成。通过这些反应,各种物质的生物活性可以发生很大改变,毒性可以减弱,也有的反而加强,甚至无毒的物质可以经生物转化而出现毒性,多数致癌物质是通过生物转化才显示其致癌作用的。过去简单地将此类作用称为生理解毒是不恰当的。

生物转化的反应类型 通常分为两相反应,第一相包括氧化、还原、水解等反应;第二相为结合反应。

(1) 氧化:为最多见的反应。通过氧化,一般能使非极性化合物产生带氧的极性基团,使其水溶性增加。但常改变某些功能基团,产生新的功能基团,从而改变其毒物或药物作用。氧化作用主要在细胞内质网(分离出来的微粒体)中进行,其中以细胞色素 P-450 为主要成分的加单氧酶系最为重要,能催化下列反应:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \longrightarrow ROH + NADP^+ + H_2O$$

在底物 RH 的氧化过程中,氧分子中一个氧原子使底物氧化为 ROH,另一个氧原子则使辅酶 NADPH 氧化而生成水,发挥了两种功能,故此酶系又称混合功能氧化酶。在此类酶作用下,许多毒物或药物进行羟化时又可继发产生许多种变化,因而也存在多种氧化反应类型,既可在双键上加氧形成不稳定的环氧化物(epoxide),又可在不同的部位或不同的原子上进行氧化,除了各个碳原子氧化外,尚可进行 S-氧化、N-氧化等,氧化后有些还可以自动分解。因此这类酶系既可对多种物质进行氧化而专一性较差;同一物质又可进行不同方式的氧化而产生不同的产物,例如苯的氧化如下:



苯　　环氧化苯　　酚

苯在体内的毒性可能与不稳定的环氧化苯有关,通过此中间物质,苯结合到 DNA 或蛋白质上,导致血细胞生成障碍。苯胺氧化是在氨基上羟化,形成苯胲,可使血红蛋白转变成高铁血红蛋白,以致失去运输氧的能力,出现毒性症状。许多致癌物如芳香胺、3,4-苯并芘、黄曲霉毒素等,在混合功能氧化酶催化下,可以转化成终致癌物,与 DNA 结合而引起突变,成为致癌、致畸的重要原因。

除了微粒体氧化酶系而外,线粒体中的胺氧化酶可使多种胺类氧化为醛、醇,而醛或醇脱氢酶又可使醛或醇氧化为相应的羧酸,均属于氧化类型的生物转化作用。

(2) 还原:较少见,主要有偶氮还原酶及硝基还原酶等催化的反应。在微粒体中也由细胞色素 P-450 参与作用。在无氧条件下,硝基还原酶使多种化合物的硝基还原成氨基;偶氮还原酶则使偶氮化合物还原生成胺。体内此种转变产物也可能是肠菌在无氧条件下作用而生成的。

(3) 水解:脂类、酰胺类等物质在相应的酯酶或酰胺酶催化下水解,此类作用分布广泛。

(4) 结合:第一相反应所生成的产物往往需要与各种化合物或功能基团结合,进一步增强其水溶性才易于排泄出体外。常见的结合物有葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽或其他氨基酸,常见的结合基团则为乙酰基或甲基。无论何种结合,各结合物或基团常需处于活化状态。如葡糖醛酸的活化状态是尿苷二磷酸葡糖醛酸(UDPGA),硫酸为 3′-磷酸腺苷-5′-磷酸硫酸(PAPS),乙酰基为乙酰 CoA、甲基为 S-腺苷甲硫氨酸等。通过各种转移酶可以将相应基团转移到各种化合物上与之结合。但是一种物质往往可以与多种结合物结合,故可形成多种结合产物,例如醇或酚类物质,既可与葡糖醛酸结合,又可与硫酸结合。大致如下表所示。

结合反应主要类型

结合反应	直接供体	酶	酶定位	底物类型
葡糖醛酸结合	UDPGA	葡糖醛酸转移酶	微粒体	酚、醇、羧酸、胺、羟胺、磺胺、巯基等
硫酸结合	PAPS	硫酸转移酶	胞液	醇、酚、芳香胺
乙酰基结合	乙酰 CoA	乙酰转移酶	胞液	胺、氨基酸
甲基结合	S-腺苷甲硫氨酸	甲基转移酶	胞液	酚、胺、吡啶、喹啉、咪唑等
谷胱甘肽结合	谷胱甘肽	谷胱甘肽转移酶	胞液	卤化有机物环氧化物
水化	水	环氧水化酶	微粒体	环氧化物

影响生物转化的因素 (1) 大量药物对生物转化的某些酶往往具有抑制作用,使其他药物的生物转化减慢。如服用保泰松、双香豆素时可抑制甲苯磺丁脲(D_{860})的代谢,从而增强 D_{860} 的降血糖作用。大量饮酒,也会暂时抑制肝微粒体羟化酶。

(2) 药物或毒物进入体内后更多见到的是对一些生物转化酶系的诱导作用,使酶合成增加。由于此类酶的专一性不强,故也能加强其他药物或毒物的代谢,这是机体对外源性异物的适应过程。

(3) 生物转化有年龄差异,种族差异,乃至个体差异。新生儿生物转化酶系往往发育不完全,如葡糖醛酸转移酶在出生后逐渐生成,需 8 周才达到成年人水平,对药物的耐受性也随之改变;老年人生物转化也较弱,故药物副作用常较大;异烟肼中毒可产生多发性神经炎,在白种人多见,这是白种人中缺乏乙酰转移酶者较多之故。

(4) 食物中蛋白质、磷脂、维生素 A、C 等不足时,会影响生物转化功能。

(5) 肝疾患者如肝炎、肝硬化时,生物转化常降低。药物或毒物对肝癌细胞的生物转化酶系的诱导作用也差,从而会影响人体的生物转化功能。

脂肪代谢

食物中脂肪进入体内,以及体内将糖类合成脂肪,脂肪在体内的转运、贮存与氧化分解供能的过程,总称为脂肪代谢(fat metabolism)。脂肪是体内的主要贮能物质,除了食物中油脂经消化吸收后,可以贮存于脂肪组织中,体内肝及脂肪组织也不断从进食的糖类所分解的中间产物合成脂肪而贮存。在进食后的间隙期,脂肪则不断动员、分解、氧化,成为体内各种基础活动的重要能源,饥饿时此种过程更为加强。

脂肪的消化与吸收 主要在小肠上段中进行。在胰脂酶及胆汁酸作用下,脂肪水解为甘油、脂肪酸和甘油单酯,经胆汁中胆汁酸作用,以微胶粒形式吸收进入小肠粘膜,在其中通过甘油单酯通路重新合成脂肪。小肠粘膜细胞含脂肪酸结合蛋白(FABP),可将吸收的脂肪酸及甘油单酯转运至内质网上,将其重新酯化生成甘油二酯及甘油三酯(其作用酶为肠粘膜特有的甘油单酯酰基转移酶),再与载脂蛋白及胆固醇、磷脂共同组成乳糜微粒进入血中运输。

脂肪动员 脂肪组织中的脂肪,在激素敏感性脂肪酶(该酶活性受儿茶酚胺、ACTH 及生长激素等激素的调节)——甘油三酯脂肪酶作用下,分解为脂肪酸和甘油,经血液转运,供肝脏等组织利用,称之为脂肪动员。

脂肪组织的甘油三酯水解生成的非酯化脂肪酸有两个去向,即重新生成甘油三酯或释放到血液。另外,由肌肉、脂肪组织合成的脂蛋白脂肪酶(LPL),定位于细胞外毛细血管内皮细胞表面,并可受乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)中载脂蛋白 C－Ⅱ(ApoC－Ⅱ)的激活,水解血浆脂蛋白中的甘油三酯,此酶是脂蛋白甘油三酯水解的限速酶,水解后释放的脂肪酸可被邻近组织利用,或与白蛋白结合在血中运输。

脂肪分解产生的脂肪酸进入各组织后,可循脂肪酸氧化途径分解,甘油部分由甘油激酶催化形成 α 甘油磷酸,后者脱氢形成二羟丙酮磷酸后循糖代谢途径分解生成 CO_2、H_2O 和能量。

脂肪合成代谢 经过脂肪酸合成和甘油三酯合成两个阶段。

脂肪酸合成 此酶系存在于胞液中,以肝脏最为活跃。其合成的直接原料是乙酰 CoA。过程如下:

(1) 乙酰 CoA 从线粒体内经丙酮酸－苹果酸循环转运至胞液:即由丙酮酸产生的乙酰 CoA 与草酰乙酸在线粒体内缩合成柠檬酸,柠檬酸转运到胞液后,经相应的裂解酶作用重新生成乙酰 CoA 及草酰乙酸,后者经苹果酸脱氢酶作用生成苹果酸后再脱羧,重新生成丙酮酸而完成循环。胞液中乙酰 CoA 则可参与脂肪酸合成。

(2) 丙二酸单酰 CoA 的合成:在乙酰 CoA 羧化酶作用下,乙酰 CoA 羧化形成丙二酸单酰 CoA。此酶为脂肪酸合成的限速酶,需有 ATP、Mn^{2+} 和生物素、CO_2 参加。

(3) 由脂肪酸合成酶催化进行棕榈酸合成:脂肪酸合成途径基本上是脂肪酸 β 氧化的逆反应。脂肪酸合成酶是多功能酶,除了有酰基载体蛋白(ACP)的作用外,尚有 6 种酶活性中心。合成时,丁酰 CoA 为母体,再以丙二酸单酰 CoA 为乙酰基的活性供体,每次循环反应延长两个碳原子。每次循环时依次进行缩合、加氢、脱水和再加氢反应,最终形成棕榈酸(16C)或硬脂酸(18C)的脂酰 CoA。还原加氢反应需要有 NADPH 供氢。所合成的棕榈酸又可经碳链延长或缩短、或脱饱和作用而生成其他类型的脂肪酸或不饱和脂肪酸,脱饱和作用主要在肝微粒体进行,以 O_2 为受氢体,NADH 为供电子体,通常可在 9 位碳原子以内进行,因此人体不能合成 9 位碳原子以外仍有双键的营养必需脂肪酸如亚油酸、亚麻酸及花生四烯酸。

甘油三酯合成 合成的活跃场所是肝或脂肪细胞的滑面内质网上。其合成循以下途径:

(1) 磷脂酸途径:2 分子脂肪酰 CoA 与 1 分子 α 磷酸甘油在 α 磷酸甘油脂酰转移酶作用下生成磷脂酸,再水解去磷酸基团,生成甘油二酯。后者经甘油二酯脂酰转移酶催化,与 1 分子脂肪酰 CoA 缩合而形成甘油三酯。

(2) 二羟丙酮磷酸的直接酰化途径:即在二羟丙酮磷酸脂酰转移酶催化下与 1 分子脂酰 CoA 缩合形成

脂酰二羟丙酮磷酸,再在 NADPH 参与下还原形成溶血磷脂酸。经相应的脂酰转移酶催化,可加上 1 分子脂酰 CoA 形成磷脂酸,再循(1)途径生成甘油三酯。

脂肪合成代谢的调节 主要有两方面。

食物对脂肪合成代谢的调节 营养状态与脂肪合成密切相关。饥饿时,甘油三酯合成下降,脂肪酸合成也下降,再给予无脂饮食,则可迅速增强脂肪酸合成,如喂给高脂食物,则可降低脂肪酸的合成。脂肪酸合成是以乙酰 CoA 羧化酶为限速酶的,长链脂肪酰 CoA 对此酶有别构抑制作用,当非酯化脂肪酸浓度升高则可抑制脂肪酸的合成,故进食脂肪会影响体内脂肪酸的合成。糖类,尤其是蔗糖,对脂肪酸合成有很强的促进作用。糖的有氧氧化产生的柠檬酸对乙酰 CoA 羧化酶有激活作用,而糖代谢通过戊糖磷酸通路提供的 NADPH 为脂肪酸合成提供了必要的还原物。在饥饿后期,无脂饮食能进一步诱导乙酰 CoA 羧化酶、脂肪酸合成酶、柠檬酸裂解酶及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶等的生物合成,而高脂肪饮食却能减少这些酶的合成,尤其是多不饱和脂肪酸的阻抑作用更强。至于甘油三酯的合成,也会因喂食糖类而多种酶活性升高,有促进作用。

激素的调节作用 胰岛素能促进脂肪酸及甘油三酯的合成。短期使用即能增强乙酰 CoA 羧化酶的磷酸化修饰而活性上升;长期作用能诱导乙酰 CoA 羧化酶、脂肪酸合成酶,以及与甘油三酯合成有关的酶系合成增多,乃至肝中释出的极低密度脂蛋白中甘油三酯含量也会增多。

胰高血糖素通过其第二信使 cAMP,可抑制肝中乙酰 CoA 羧化酶活性而降低脂肪酸的合成,并阻抑脂肪酸合成酶的生成而在后期继续发挥其抑制作用。同时也抑制甘油三酯释放出肝,但对脂肪组织中脂肪酸及脂肪的合成却无显著的作用。

肾上腺素在脂肪细胞中可对抗胰岛素而抑制脂肪酸的合成,脂肪合成也会下降。在肝中,肾上腺素通过 α 受体,也能迅速抑制乙酰 CoA 羧化酶而减少脂肪酸合成。血管紧张素 AⅡ及加压素也有类似的作用。

肥胖 进食过多脂肪或糖类,以致在体内脂肪贮存过多,超过标准体重 10%—20% 或更高,则呈肥胖。单纯性肥胖者无明显内分泌等代谢调节病因,或与遗传有关,引起脂肪细胞增生肥大;成年人常由于营养过度而导致脂肪细胞肥大,但无增生,饮食控制常可见效。继发性肥胖则常由于脂肪代谢调节失常所致。尤其是糖尿病早期或胰岛素瘤引起胰岛素分泌过多,以致脂肪合成过盛。下丘脑病变或垂体前叶功能减退,则生长激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素等减少,以致降低了脂肪动员,使脂肪合成大于脂肪分解而出现肥胖;甲状腺功能减退时也可由脂肪分解及脂肪酸氧化减少而出现肥胖,性腺功能减退者可能由于性激素分泌紊乱而导致肥胖。

脂肪酸氧化

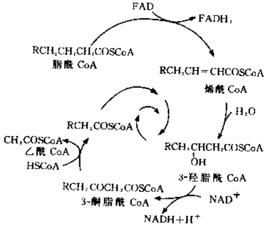
脂肪酸分解代谢的主要方式是进行脂肪酸氧化(fatty acid oxidation),初步氧化可形成乙酰辅酶 A,后者再进一步进入三羧酸循环,最终通过氧化磷酸化而产生大量 ATP,作为各组织活动的重要能量来源。因此,脂肪酸氧化的根本意义在于为机体提供 ATP。当贮存的脂肪动员增强,血中游离脂肪酸升高时,进入各组织相应增多,脂肪酸氧化也相应增强。

脂肪酸氧化主要在线粒体内完成,必须先活化成脂酰辅酶 A 的形式,并转运入线粒体内,才能进行氧化。

脂肪酸 β 氧化过程 1904 年 Knoop 证明脂肪酸在体内氧化是从 β 碳原子上开始,每次分解释出一个"二碳单位",依次继续进行,直至完全分解,称为 β 氧化。现已阐明其全部是酶促反应过程。

脂肪酸活化而进入线粒体 进入细胞的游离脂肪酸在胞液中经脂酰辅酶 A 合成酶催化而形成长链脂酰 CoA 的活化形式,但仍必须通过肉碱(carnitine)方能转运进入线粒体,才能进行氧化。线粒体内膜两侧的肉碱脂酰转移酶催化脂酰 CoA 转变为脂酰肉碱,通过膜上载体转运入膜内,立即重新催化形成脂酰 CoA,参与 β 氧化。膜外侧的肉碱脂酰转移酶活性对 β 氧化具有限速作用,是重要的调节性酶。肉碱则由赖氨酸代谢而生成,其含量也起了调节作用。

β 氧化螺旋 脂酰 CoA 在线粒体内连续通过脱氢、加水、再脱氢及硫解四步反应,即可脱下 1 分子乙酰 CoA,分别由脂酰 CoA 脱氢酶(FAD 为辅酶)、烯酰 CoA水化酶、3-羟脂酰CoA脱氢酶(NAD^+ 为辅酶)及 3-酮脂酰 CoA 硫解酶催化而完成。如此反覆进行,可使脂酰 CoA 的长碳链呈螺旋式缩短,最终完全分解成乙酰 CoA(见图)。



脂酰 CoA β 氧化螺旋

β 氧化螺旋中 4 种酶在线粒体疏松结合成酶系,

反应进行时并不释出各步的中间产物。

除线粒体外，肝脏过氧化体也能进行β氧化，而且活化的脂酰 CoA 无需肉碱转运，即可经脂酰 CoA 氧化酶催化而生成烯酰 CoA，再进一步经水化、再脱氢及硫解而释出乙酰 CoA，但此种氧化以脂酰 CoA 氧化酶为限速酶。当高脂肪饮食时，过氧化体β氧化明显增强，有利于脂酸的分解。

奇数碳脂肪酸的氧化 体内少数奇数碳脂肪酸经连续β氧化后，最终残存的丙酰 CoA 则通过羧化作用与 CO_2 结合，形成甲基丙二酸单酰 CoA，后者在以维生素 B_{12} 为辅酶的变位酶作用下，形成琥珀酸单酰 CoA，通过三羧酸循环而代谢，并有生糖作用。当维生素 B_{12} 缺乏时，则尿中甲基丙二酸排泄增多。

不饱和脂肪酸的氧化 同样进行β氧化而逐步脱下乙酰 CoA，但由于天然不饱和脂酸属顺式结构，β氧化过程中产生顺式烯酰 CoA 必须通过异构酶催化而改变双键位置，才能完成β氧化。

脂肪酸氧化的调节 可通过以下几种方式进行调节。

血浆游离脂肪酸 饥饿或肾上腺素等促进脂肪动员时，脂肪组织释出游离脂肪酸增多，使血中含量升高，则进入肝、肌肉等组织的脂肪酸也增多，脂肪酸氧化相应增强。

脂肪酸合成的作用 脂肪酸合成的主要中间产物丙二酸单酰 CoA 能与长链脂酰 CoA 在线粒体内膜表面竞争肉碱脂酰转移酶，从而有抑制长链脂酰 CoA 进入线粒体的作用，抑制脂肪酸的β氧化。因此缺糖时，成脂减少，丙二酸单酰 CoA 也相应减少，有利于长链脂酰 CoA 进入线粒体，进行β氧化。同样，当大量游离脂肪酸进入细胞时，长链脂酰 CoA 抑制了丙二酸单酰 CoA 的生成，也有利于本身进入线粒体而加强β氧化。

激素的调节作用 胰岛素促进脂肪酸酯化成脂肪，也促进胞液中丙二酸单酰 CoA 之合成，故能抑制脂酰 CoA 转运入线粒体进行β氧化；胰高血糖素则通过 cAMP 增加，抑制乙酰 CoA 羧化酶而减少丙二酸单酰 CoA，有利于脂酰 CoA 转移进入线粒体，β氧化加强。

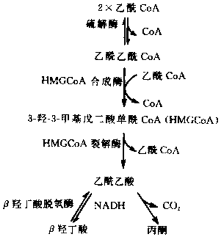
肾上腺糖皮质激素可促进脂肪动员，使游离脂肪酸进入肝、肌肉增多。儿茶酚胺的作用更强，有利于脂肪酸的β氧化。棕色脂肪细胞表面为肾上腺素能β受体。寒冷刺激，使交感神经末梢释放去甲肾上腺素，通过β受体产生 cAMP 而促进脂解，也促进其中脂肪酸的β氧化，导致产热增强，对维持体温具有重要意义。

酮体代谢

脂肪酸在肝细胞内β氧化所产生的乙酰辅酶 A，大部分在线粒体内缩合生成乙酰乙酸、β羟丁酸及少量丙酮。此三种物质合称为酮体(ketone body)。酮体呈水溶性，从肝中释出，供其他组织如肾、心、脑、肌肉等作为重要的能源物质而予以利用，以节省糖或蛋白质的消耗。在生理情况下，肝脏生成酮体(生酮作用)与肝外组织对酮体利用的过程则称为酮体代谢(metabolism of ketone body)。它们之间处于代谢平衡状态，故血中酮体浓度很低。

生酮过程 主要由脂肪酸β氧化产生的大量乙酰 CoA 缩合而生成。肝中脂肪酸氧化增强时，生酮也增强。

(1) 乙酰乙酸的生成：肝细胞中存在硫解酶催化乙酰 CoA 缩合成乙酰乙酰 CoA，再经线粒体内 3-羟-3-甲基戊二酸单酰 CoA 合成酶催化而再与乙酰 CoA 缩合成 3-羟-3-甲基戊二酸单酰 CoA(HMG CoA)，不稳定，易经裂解酶催化分裂出乙酰乙酸(见图)。



生 酮 过 程

(2) β羟丁酸的生成：由肝线粒体内膜上的β羟丁酸脱氢酶催化而完成，随辅酶 NADH/NAD$^+$ 比值增高而β羟丁酸产生增多。

(3) 丙酮的产生：乙酰乙酸自发脱羧而产生，作用不大。

酮体的利用 酮体生成后主要进入血浆，在肝外组织利用。

(1) 氧化供能：乙酰乙酸主要与三羧酸循环中生成的琥珀酸单酰 CoA 作用，经线粒体琥珀酸单酰 CoA 转硫酶催化转移 CoA 而产生乙酰乙酰 CoA，再经硫解酶催化，分解为乙酰 CoA，即可进入三羧酸循环氧化供能。

β羟丁酸可脱氢氧化再形成乙酰乙酸，参与代谢。心、肾、脑、肌肉都有很强的氧化酮体的功能。

(2) 成脂作用：从乙酰乙酸形成的乙酰乙酰 CoA 可在胞液中直接参与合成胆固醇，或循β氧化逆过程生成脂肪酸。乳腺具有较强的利用酮体成脂的作用。

酮体生成的调节 随脂肪酸在肝中氧化增强而酮体生成相应增加。

(1) 肝外调节：脂肪组织中脂解加强，血中游离脂

肪酸增多时,则进入肝中生酮也增多。

(2) 肝内调节:饱食时,糖在肝内代谢,有利于脂肪酸进行酯化而形成甘油三酯,从而减少脂肪酸β氧化,抑制生酮。同时糖分解产生的乙酰CoA可促进脂肪酸合成增强,此过程中产生的丙二酸单酰CoA有抑制生酮的作用,主要是抑制长链脂酰CoA通过线粒体内膜表面的肉碱脂酰转移酶,阻止长链脂酰CoA进入线粒体,以致影响β氧化及酮体生成。当大量脂肪酸进入肝细胞,则长链脂酰CoA可抑制乙酰CoA羧化酶而减少丙二酸单酰CoA的生成,有利于脂酰CoA进入线粒体,酮体生成增强。

丙氨酸、天冬氨酸等成糖氨基酸也有抗生酮作用,这是由于它们在肝中可提供草酰乙酸,有利于乙酰CoA进入三羧酸循环,从而减少其参与生酮之故。

(3) 激素调节:胰岛素不仅能抑制肝外脂肪组织中的脂解,还能促进脂肪酸在肝内生成,以及进一步合成脂肪,故能抑制脂肪酸进入线粒体β氧化而减少生酮。此外,胰岛素还能促进酮体在脂肪组织中成脂。

胰高血糖素则能促进酮体的生成。肾上腺皮质激素及儿茶酚胺不仅促进脂肪组织释出游离脂肪酸,还能直接作用于肝脏,促进酮体生成。

酮症 正常人肝内释出酮体有限,肝外组织及时利用,故血中酮体维持在0.1mmol/L。饥饿时供糖不足,或糖尿病糖利用障碍等情况下,血酮显著增高,超过2mmol/L,称为酮血症。临床表现为酮症(ketosis),此时血酮可大于5mmol/L。酮体呈酸性,患者可有酸中毒,甚至发生糖尿病性昏迷。此时尿酮呈强阳性,丙酮随呼气从肺排出,呈烂苹果味。

胆固醇代谢

胆固醇从消化吸收、体内合成、体内转运到代谢转变、乃至排泄的总过程,称为胆固醇代谢(cholesterol metabolism)。由于胆固醇是许多生物膜的重要组成成分,对于维持生物膜的结构与功能相当重要,故也随着生物膜的更新而进行代谢;同时胆固醇在肝中可转变为胆汁酸盐,在肾上腺皮质或性腺中可转变为各种类固醇激素,进而发挥了对其他物质的代谢调节作用。因此胆固醇是体内不可或缺的成分,绝不应由于血浆胆固醇过高与心血管病变发生有关而低估了它的生物学功能。

人体每千克体重约含胆固醇2g,含量相当恒定,成人每日更新量不大,仅1—2g而已,然而各组织基本上皆能合成,从食物中也经常摄入,通过排泄及转变,一般均能维持代谢平衡。

消化道的胆固醇代谢 动物性食品中一般均含有胆固醇,以蛋、脑、肝等较多。随膳食进入消化道的外源性胆固醇约为300—500mg/d;然而消化道中尚有内源性胆固醇,随胆汁排出或随粘膜上皮细胞脱落,各约1—2g/d,总量远大于食物来源。

在肠道中,食物中的胆固醇酯经胰胆固醇酯酶催化水解而形成游离胆固醇,即可与胆汁酸、磷脂及甘油单酯等共同组成混合微胶粒,输送到粘膜上皮细胞表面而吸收。食物中脂肪,既能促进胆汁分泌,其水解产物甘油单酯等又有利于形成微胶粒,故能促进胆固醇的吸收。而食物中纤维素、果胶等可与胆汁酸结合,随粪排出,使肠内胆汁酸减少,因而可减少胆固醇吸收。随粪排出的胆固醇可因细菌作用,部分还原成粪固醇及胆固烷酮再排出,每日粪中可排出此类中性固醇141—421mg,当从食物摄入胆固醇增多时粪中排泄也相应增多。

被吸收的胆固醇,连同粘膜细胞内合成的胆固醇,部分经脂酰胆固醇脂酰转移酶催化,重新形成胆固醇酯,并与载脂蛋白、磷脂、脂肪等共同组成乳糜微粒,输送入血。食物中含脂肪多时,也有利于乳糜微粒的形成,促进胆固醇吸收进入血液转运。

胆固醇生物合成 肝脏是胆固醇代谢的重要器官。人体每日合成的胆固醇,大部分在肝内完成。

内源性胆固醇的合成原料是乙酰CoA,在微粒体及胞液中进行。其过程为:①2分子乙酰CoA在乙酰CoA乙酰转移酶催化下形成乙酰乙酰CoA。后者再经HMG-CoA合成酶催化,与另1分子乙酰CoA缩合形成3-羟-3-甲基戊二酸单酰CoA(HMG-CoA)。HMG-CoA在HMG-CoA还原酶作用下加氢还原生成甲羟戊酸(mevalonic acid,MVA)。MVA经磷酸化及脱羧基作用形成5碳的活性异戊烯焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate,IPP)。IPP可以和γ,γ'-二甲丙烯焦磷酸互变。②4分子异戊烯及2分子二甲丙烯的焦磷酸盐缩合形成30碳的链状化合物——鲨烯。③鲨烯氧化、环化成羊毛固醇。④环状羊毛固醇在多种酶的催化下失去了3个甲基而生成27碳的胆固醇。

胆固醇合成过程是一系列酶促反应的结果,并需要ATP、NADPH、NAD^+、O_2、二价的Mn^{2+}和Mg^{2+},以及固醇载体蛋白(sterol carrier protein,SCP)的参与。SCP能与胆固醇生成过程中形成的高级烃类结合,增加其水溶性而有利于继续进行合成过程。

胆固醇合成的调节 胆固醇生物合成中,HMG-CoA还原酶是限速酶,为胆固醇合成调节的关键酶。

(1) 胆固醇自身的反馈抑制:肝细胞中胆固醇浓度增高,可阻遏HMG-CoA还原酶的合成,同时胆固醇可与SCP结合而直接抑制HMG-CoA还原酶活性。由于各种脂蛋白与肝细胞膜上受体结合后摄入细胞,进一步经溶酶体酶作用而释出胆固醇,可呈现反馈阻遏作用。故食物胆固醇一般不会过多影响血浆胆固醇浓度,但过多摄食者例外。此调节作用只限于肝脏及骨髓,对肠粘膜上皮细胞作用不大。

(2) 进食的作用:饥饿时肝内 HMG - CoA 还原酶活性及胆固醇合成明显下降。饭后则均上升。脂肪、蛋白质分解产生的乙酰 CoA 过量时会使 HMG - CoA 合成量增加。另外,HMG - CoA 还原酶的辅基 NADPH (来自糖的戊糖磷酸通路)也随之增加而使 HMG - CoA 还原酶活力增加。游离脂肪酸为 HMG - CoA 还原酶的诱导剂,可促进胆固醇合成。但不饱和脂肪酸的作用相反,可能与后者转变为前列腺素有关。

(3) 激素作用:生长激素及 ACTH 可使血浆游离脂肪酸浓度及胆固醇合成速度上升。肾上腺素和去甲肾上腺素可促进 HMG - CoA 还原酶合成,从而增加胆固醇合成。甲状腺激素能使组织对儿茶酚胺类的敏感性增加,从而间接使 HMG - CoA 合成及胆固醇合成增加,但是由于甲状腺素还可促进胆固醇转化为胆汁酸,其作用强于促进胆固醇的合成,因此甲状腺功能减退者血胆固醇反而升高。

血浆胆固醇的转运 由于游离胆固醇参与组成脂蛋白的表面物质,而胆固醇酯却可参入脂蛋白内部,故各种脂蛋白几乎都参与胆固醇在血浆中转运。肠道粘膜形成的乳糜微粒可将胆固醇及胆固醇酯随其残骸而转运入肝,在肝中形成的极低密度脂蛋白(VLDL)及高密度脂蛋白(HDL)释放入血时,参与组成的胆固醇及胆固醇酯也随之释放入血。由于肝细胞也分泌卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶(LCAT),可作用于 HDL,使其中胆固醇转变为胆固醇酯,转入颗粒内部。如此,卵磷脂与胆固醇在 LCAT 作用下生成溶血卵磷脂与胆固醇酯,则 HDL 表面又可接受 VLDL 或是其他细胞膜表面的游离胆固醇及磷脂酰胆碱,并进一步将游离胆固醇转变为胆固醇酯,最终转移到 VLDL,使其转变为带有较多胆固醇酯的低密度脂蛋白(LDL)。借此即可经 LDL 再将大量胆固醇酯转运到各组织(包括肝脏)利用。

胆固醇在各组织的利用 低密度脂蛋白连同携带的胆固醇及胆固醇酯可通过以下几条通路进入各种组织利用。

(1) LDL 受体通路:许多种细胞的质膜上具有 LDL 受体,与血浆 LDL 通过高亲和力接合而内陷,经溶酶体酶作用,可将其胆固醇酯水解而释出游离胆固醇,再进入胞液,能:①阻抑细胞内胆固醇的合成。②促进脂肪酰胆固醇脂酰转移酶催化胆固醇重新转变为胆固醇酯,在细胞内储存。③阻抑 LDL 受体的合成,使细胞表面 LDL 受体数目减少。④部分游离胆固醇参与生物膜的更新。由此可见,细胞在利用游离胆固醇的同时,也调节了细胞内胆固醇的代谢。

(2) LDL 的巨噬细胞清除通路:可能通过质膜对 LDL 的胞饮而进入,此种方式不能进行胆固醇代谢的反馈调节。此外也能直接从脂蛋白 LDL 或 VLDL 表面获取游离胆固醇至细胞膜。

血浆胆固醇浓度 血浆胆固醇存在于各种脂蛋白中不断进行更新,随着血浆脂蛋白的变化,其总浓度也受到影响。

(1) 年龄、性别的影响:随年龄增大而有升高趋势。女性绝经后显著升高。已知雌激素能增高血中 HDL 及 VLDL,降低 LDL 浓度,但血胆固醇主要取决于 LDL,这可能与绝经后 LDL 升高有关。

(2) 食物的影响:素食者血胆固醇普遍较低,而食物中脂肪的作用甚至比进食胆固醇的影响更强。高淀粉饮食能使血浆胆固醇趋于下降,高脂肪饮食则使其升高,但多不饱和脂肪却能使血浆胆固醇下降。可能由于进食脂肪导致肝中释出较多 VLDL,生成 LDL 也相应增多所致。而多不饱和脂肪形成的 VLDL 却易于使其胆固醇进入组织利用。

食物胆固醇增多时,通过乳糜微粒残骸可反馈抑制肝中胆固醇的生物合成,从而缩小了食物胆固醇的影响,然而进食大量胆固醇仍然会使血浆胆固醇趋于升高。

进食糖类虽然可使肝中释出较多 VLDL,但 LDL - 胆固醇明显下降。因为胰岛素既能使 VLDL 分泌增多,但也能使肝外组织 LDL 受体增加,摄取较多血浆 LDL 而导致血浆胆固醇下降。此外,HDL - 胆固醇也有下降情况,是体内脂肪消耗减少,进入血浆的 HDL 随之减少所致。

(3) 高胆固醇血症:血浆胆固醇以 LDL 中含量最多,LDL 从血浆清除障碍往往是高胆固醇血的主要机制。①家族性高胆固醇血症主要由于患者细胞膜上 LDL 受体缺陷所致,LDL 受体通路障碍,影响 LDL 摄入细胞,丧失细胞内胆固醇合成的反馈抑制,以致胆固醇大量合成,使血中 LDL - 胆固醇升高。此外,LDL 内吞障碍,LDL - 载脂蛋白 B 缺陷等,也均可导致高胆固醇血症。其实多种原发性高脂蛋白血症患者也往往在高甘油三酯血症同时,伴随着高胆固醇血症(见"脂蛋白代谢"条)。②继发性高胆固醇血症可出现于甲状腺功能减退,这是由于胆汁中胆固醇排泄及降解为胆汁酸减少所致,使血中 LDL 更新减慢,即使此时胆固醇合成也减少,血胆固醇仍然升高。肾病综合征是由于 VLDL 及 LDL 生成增多而出现高胆固醇血。

胆汁酸代谢

胆汁酸(bile acid)是肝脏分泌的胆汁中的重要成分,对脂溶性物质的消化、吸收具有重要作用。肝脏中各种胆汁酸的生物合成及其在肠道中的转变,乃至进行肠肝循环的过程,总称为胆汁酸代谢(metabolism of bile acids)。高等脊椎动物中的胆汁酸多数为 24 碳的 5β - 胆烷酸的羟基衍生物,即石胆酸(3α 单羟基),鹅脱氧胆酸及脱氧胆酸(分别为 3α、7α 及 3α、12α 二羟基)、

胆酸(3α、7α、12α三羟基)系列。人类胆汁酸可分为游离型(羟基胆烷酸)和结合型(为游离型与甘氨酸、牛磺酸、少量与硫酸的结合物)。胆汁酸分子中有亲水基(羟基、羧基、磺酸基)和疏水基(甲基及脂酰侧链)并分列于环戊烷高氢菲环烃核之两侧,形成亲水、疏水两个侧面,故胆汁酸分子表现出很强的界面活性而在油、水两相间降低表面张力,这是其促进脂类消化吸收的基础。

人类胆汁内的胆汁酸可分为两类:①初级胆汁酸如胆酸,鹅脱氧胆酸及其与甘氨酸或牛磺酸的结合物,是由肝细胞合成的。②次级胆汁酸,主要是脱氧胆酸及石胆酸,是初级胆汁酸在肠道细菌作用下产生的,也可在肝内进一步形成其结合物。

胆汁酸生物合成 肝细胞中初级胆汁酸合成分别在细胞的线粒体、胞液及微粒体内进行,其基本原料是胆固醇,所以胆汁酸的生成可视为胆固醇在体内的重要分解代谢产物。其主要过程如下:①胆固醇在胆固醇7α羟化酶的催化下,使7位上形成羟基,这是胆汁酸生成的限速步骤,7α羟化酶为其限速酶。②以后3β羟基及A环上双键还原后,又可羟化生成3α羟基,也可经12α羟化酶催化生成12α羟基;③17β侧链经氧化为羧酸后则可通过β氧化脱去丙酰CoA而形成24碳的初级胆汁酸,即胆酸及鹅脱氧胆酸;④胆酸及鹅脱氧胆酸在肝内进一步与牛磺酸或甘氨酸结合,生成水溶性较强的结合胆汁酸,排入毛细胆管,再储存于胆囊或排入肠道。

在肠道中,结合胆汁酸经肠菌作用,则①水解去除结合基团。②还原使7α羟基脱氧,则胆酸还原成7α脱氧胆酸,鹅脱氧胆酸还原为石胆酸,均为次级胆汁酸。

胆汁酸肠肝循环 从肠道吸收的胆汁酸包括各种结合型、游离型的初级或次级胆汁酸,但以游离型吸收较强,石胆酸则较难吸收。胆汁酸由门静脉回肝后,肝细胞将游离型再转变为结合型连同新合成的胆汁酸重新分泌入肠道,此过程称为胆汁酸肠肝循环。由于正常肝脏每日仅可合成胆汁酸0.4—0.6g,而肝胆内总胆汁酸量为3—5g,每日却需要分泌20—30g才能满足脂类消化吸收的需要,故合成量及储存量的单纯分泌均不能满足需要,实际上每次餐后可进行2—4次肠肝循环,每日进行10次左右,从而使有限的胆汁酸最大限度地发挥其促进脂类吸收的生理功能,这就是肠肝循环的生理意义。

由于胆汁酸是体内胆固醇通过肝脏代谢生成后作为主要排泄产物的,所以若在肠道中用药物(如胆酪胺树脂)或手术切除回肠下段,即可阻止胆汁酸经肠壁重吸收,中断胆汁酸的肠肝循环,使胆汁酸更多随粪便排出,则回流到肝的胆汁酸减少,有利于肝中胆固醇更多合成胆汁酸,从而具有降低血胆固醇的作用。

但是,通过肠肝循环回流的胆汁酸,有促进胆汁分泌的作用,并能维持胆汁中胆汁酸/胆固醇于一定比值,这对维持胆汁中脂性成分处于溶解状态十分重要,当胆汁酸因排泄而丢失过多,或合成减少,整个肠肝循环系统中胆汁酸库缩小,则可降低胆固醇在胆汁中形成微胶粒而溶解度明显下降,因而易于形成胆固醇结石。

胆汁酸合成的调节 胆汁酸合成的限速酶是7α羟化酶,受到胆汁酸本身的负反馈调节,因为胆固醇合成的限速酶是HMG-CoA还原酶,而胆固醇又是胆汁酸合成唯一前体,故胆汁酸对此酶也有负反馈调节作用。已知鹅脱氧胆酸对HMG-CoA还原酶的抑制作用最强,当胆汁中鹅脱氧胆酸含量减少时,则易于形成胆结石。

甲状腺激素具有激活胆固醇7α羟化酶及侧链氧化酶的作用,使机体加强利用胆固醇合成胆汁酸,但对12α羟化酶无作用,故主要合成鹅脱氧胆酸。此种作用有降低血胆固醇的功能。

磷脂代谢

各种磷脂在体内的合成与分解过程,称磷脂代谢(phospholipid metabolism)。

磷脂的种类很多,主要可分为甘油磷脂和鞘磷脂两大类。体内主要的甘油磷脂是磷脂酸、磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、缩醛磷脂和心磷脂。体内各组织均有合成磷脂的能力,其中以肝脏为最活跃,是血浆磷脂的主要来源。

甘油磷脂的生物合成 ①磷脂酸是最简单的甘油磷脂,可视作甘油二酯与磷酸的缩合产物,是合成多种其他磷脂的共同中间产物,也是脂肪合成的中间产物。②胞苷二磷酸(CDP)衍生物CDP-乙醇胺和CDP-胆碱的生成,即乙醇胺和胆碱的活化分子生成,需要有胞苷三磷酸(CTP)的参与。乙醇胺在激酶作用下,消耗ATP,形成乙醇胺磷酸,后者与CTP反应,释出PPi而生成CDP-乙醇胺。CDP-胆碱生成的过程与上述过程相同。③卵磷脂和脑磷脂在体内含量最多,是由甘油二酯分别与CDP-胆碱和CDP-乙醇胺在相应的转移酶作用下生成的。④由磷脂酸与CTP作用,生成活化的CDP-甘油二酯,然后再分别直接与丝氨酸、肌醇或磷脂酰甘油缩合,即生成磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇或心磷脂(二磷脂酰甘油)。⑤磷脂酰乙醇胺可甲基化而转变成磷脂酰胆碱;磷脂酰乙醇胺中的乙醇胺可与丝氨酸交换而生成磷脂酰丝氨酸。

通常合成的各种磷脂在甘油的2位碳上一般为多不饱和脂肪酸,但在Ⅱ型肺泡上皮细胞中则可合成1位及2位上均为饱和的棕榈酰基的二棕榈酰磷脂酰胆碱,具有较强的降低肺泡表面张力的作用,是肺表面活

性剂的重要组成成分，有利于肺泡的伸张。如新生儿合成或分泌障碍，可引起肺不张。

甘油磷脂的分解代谢 细胞内的磷脂酶类（磷脂酶种类很多，主要为磷脂酶 A_1、A_2、B、C 和 D），能特异性地作用于各种甘油磷脂，使分子中各个不同的酯键断裂，产生不同的降解产物。经磷脂酶作用后生成的产物可由其他酶作用而进一步降解（图 1）。

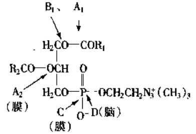


图 1 各种磷脂酶的作用部位

磷脂酶 A_2 在 Ca^{2+} 的激活下，使甘油磷脂中的 2 位酯键水解，产物为 2 位上无脂酰基的溶血磷脂及多不饱和脂肪酸，常见为花生四烯酸，可进一步转变为前列腺素类及白三烯类活性物质，参与调节各种细胞功能。溶血磷脂是具有较强表面活性的物质，能破坏细胞膜而导致红细胞溶血或其他细胞坏死，急性胰腺炎的发病与磷脂酶 A_2 的激活而引起胰腺细胞膜的损伤有关。但当溶血磷脂在细胞内经磷脂酶 B_1 作用而进一步水解掉 1 位的脂酰基后，即失去其溶解细胞膜的作用。磷脂酶 C 存在于细胞膜上，作用于磷脂后，则产生甘油二酯及磷酸胆碱类。有些激素作用于细胞膜上受体，可激活磷脂酶 C 使磷脂酰肌醇水解，所形成的产物则可作为第二信使对细胞内代谢发挥调节作用。

鞘磷脂的生物合成和降解 鞘磷脂是一类以鞘氨醇或具有类似结构的长链碱基醇为主的磷脂。人体中含量最多的是神经鞘磷脂，分子中包括鞘氨醇、脂肪酸残基和胆碱。通常是由十八碳组成的鞘氨醇，通过其氨基与脂肪酸形成的酰胺化合物称为 N－脂酰鞘氨醇（又称神经酰胺）。神经鞘磷脂生物合成时先由丝氨酸和脂酰 CoA 缩合成 N－脂酰鞘氨醇，再接受 CDP－胆碱中的磷酸胆碱而形成神经鞘磷脂，是构成生物膜的重要磷脂。其降解酶为神经鞘磷脂酶和 N－脂酰鞘氨醇酶等（图 2）。

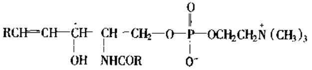


图 2 神经鞘磷脂结构

神经鞘磷脂酶的作用类似于磷脂酶 C，能使其磷酸酯键水解而产生 N－脂酰鞘氨醇。先天性缺乏此酶时，则鞘磷脂不能顺利降解而在细胞内沉积，可引起肝、脾肿大及痴呆等症状。因鞘磷脂类是神经系统的主要组成成分，故这种贮积病主要表现为神经系统疾病。通常在幼年时就出现临床症状，且很快导致死亡。

糖脂代谢

单糖或寡糖链以糖苷键与脂连接而形成的化合物均称为糖脂（glycolipids）。糖脂在体内合成、转变以及降解成其组成成分的过程，则称为糖脂代谢（metabolism of glycolipids）。糖脂结构复杂，种类多，大体上可分为鞘糖脂（glycosphingolipids）和甘油糖脂（glycosyl glycerides）两大类。鞘糖脂是动物细胞膜的重要成分，结构上属 N－脂酰鞘氨醇的糖苷，由脂酸、鞘氨醇和糖三部分组成；甘油糖脂在动物中含量甚微，主要存在于脑中，消化液中也有。

鞘糖脂中鞘氨醇及脂酸部分的结构，除了脂肪链的长度稍有差异外，变化不大，而不同的鞘糖脂主要在糖链部分的结构有较多的区别。糖链部分的结构可以是单糖，也可以是寡糖或聚糖。糖链通常由 D－半乳糖（Gal）、D－葡萄糖（Glc）、L－岩藻糖（Fuc）、N－乙酰氨基半乳糖（GalNAc）、N－乙酰氨基葡萄糖（GlcNAc）、N－乙酰神经氨酸（neuraminic acids，NeuAc）即唾液酸（SA）及甘露糖（Man）组成。糖基在糖链中的数目、排列顺序及连接方式的不同使糖脂的结构呈现复杂的多样性。

鞘糖脂的合成代谢 鞘糖脂的合成可分为神经酰胺的合成及在神经酰胺基础上的糖基化作用，其大致过程如下：①神经酰胺合成：神经酰胺可通过鞘氨醇和脂酰 CoA 在酰基转移酶催化下生成，为体内主要方式。也可由鞘氨醇和游离脂肪酸在神经酰胺酶催化下生成。②糖核苷酸的生成：各种糖核苷酸是糖链合成时糖基的活化形式，可作为糖基供体。其形式可以是 UDP－X（X＝Glc、GlcNAc、Gal、GalNAc），GDP－X（X＝Man、Fuc）和 CMP－NeuAc，各在相应的酶系催化下形成。③单糖基鞘糖脂的合成：有两种方式，一是 N－脂酰鞘氨醇（神经酰胺）的糖化由各种专一的糖基转移酶催化，将糖核苷酸上的活性糖基转移到神经酰胺上而完成；二是先进行鞘氨醇的糖化而合成糖基鞘氨醇，再经脂酰 CoA 转移脂酰基而合成糖基鞘糖脂。动物组织中以前者为主。④N－脂酰鞘氨醇寡糖苷的合成：各种细胞常含有不同糖链的鞘糖脂，是通过有序的多酶复合体，依次将各种糖核苷酸上的糖基逐一转移到单糖基鞘糖脂上，形成各种类型的寡糖链。此寡糖链中仅含中性糖基时，则为中性鞘糖脂，通常是先合成乳糖基－N－脂酰鞘氨醇再进一步延长其糖链。⑤神经节苷脂的合成：寡糖链合成过程中通过各种 N－乙酰神经氨酸转移酶可将唾液酸基转移到某些半乳糖基上，或其他唾液酸基上，形成各种酸性鞘糖脂，即为各种神经节苷脂。⑥硫脂的生成：由硫酸转移酶催化，可

将活性硫酸,即3′-磷酸腺苷-5′-磷酸硫酸(PAPS)中的硫酸基团转移到鞘糖脂的半乳糖等糖基上,则形成各种带硫酸基团的硫脂。

鞘糖脂的分布 鞘糖脂中糖链的加工主要在高尔基体。合成后主要分布到细胞膜,脂链镶嵌于膜中,糖链侧则面向细胞间液,它既能增强质膜外层的刚性,而糖链部分又可与外源性配体特异结合或调节膜上某些受体的功能;也参与细胞间的相互作用,具有调节细胞生长的功能。已知一些细菌毒素如霍乱毒素、破伤风毒素、肉毒杆菌毒素是与细胞膜上某些鞘糖脂结合而发挥其毒性作用的;许多糖蛋白类激素(如促甲状腺素、促性腺激素)也是如此才发挥其生物学效应的。细胞接触可以促进一些鞘糖脂的生物合成,并导致密度依赖性的生长抑制作用,因此细胞生长与鞘糖脂密切相关;而且细胞表面的鞘糖脂可识别其他细胞表面,并成为调节细胞分化的重要基础。细胞癌变时,其细胞膜表面的糖脂也发生变化,但是不同细胞的癌变,其糖脂的变化差异很大。它们可以是由鞘糖脂中糖链合成受阻,或是合成了癌细胞所特有的新糖脂,这些都可能是鞘糖脂合成酶系中酶的改变所致。或许由于此种改变,癌细胞丧失了正常细胞的接触抑制而成为细胞无限制增殖的原因之一。当然,由于膜表面糖脂的变化也可能是癌细胞许多生物学功能发生变化的原因,因此,研究癌细胞的特异性膜脂是有价值的,它们不仅是癌细胞的特异性膜抗原,也可能是癌细胞生物学性质改变的机制。

鞘糖脂的分解代谢 鞘糖脂的降解通路中很大一部分是其合成步骤的逆反应,在各种相应的糖苷酶催化下逐步分解,这些酶主要分布在溶酶体中。高等动物体内的各种糖苷酶均为外切糖苷酶,只能作用于糖脂糖链的非还原末端,并对组成糖键的种类和α、β构型具有专一性。

此类溶酶体酶的缺陷可导致鞘糖脂分解异常,由于各种不同酶的先天性缺陷,可出现不同类型的鞘脂贮积病(sphingolipidoses)。如鞘糖脂贮积病(Fabry病)是由于遗传性缺乏α半乳糖苷酶所致,故其底物神经酰胺己三糖苷的末端半乳糖不能被分解而堆积起来。贮积涉及多个器官,以皮肤(深红色的损害)改变为主,在血管壁中有糖脂沉积,发作时有剧烈的外周神经痛及蛋白尿。神经酰胺葡糖苷贮积病(即Gaucher病)是由于缺乏水解脑苷脂的β葡糖苷酶而使脑苷脂(神经酰胺葡糖苷)贮积起来。患者有肝脾肿大,因神经元丧失而出现运动障碍和痴呆,以及出现特征性存积糖脂而极度肿大的吞噬细胞即Gaucher细胞。此类病变目前已不下十种,以其储积的鞘脂不同而有不同的症状特征。

脂蛋白代谢

血浆中的脂蛋白(lipoproteins)系指血浆脂类与载脂蛋白结合成可溶于水的复合体,其主要组成为载脂蛋白、甘油三酯、胆固醇、胆固醇酯、磷脂等,为脂类运输的主要形式。各种脂蛋白的生成,转运及其在各组织中降解的过程,则为脂蛋白代谢(lipoprotein metabolism)。一般脂蛋白中,均以甘油三酯、胆固醇酯等非极性分子为核心,而磷脂、胆固醇、载脂蛋白的极性基团位于表面,其密度高低常与蛋白质及甘油三酯含量有关,蛋白质多则密度高,甘油三酯含量多则密度低,常见血浆脂蛋白分类列于表1。

表1 脂蛋白的分类、组成及主要功能

超离心分类	电泳分类	主要成分(%)					载脂蛋白(Apo)	主要功能	合成部位
		蛋白质	甘油三酯	胆固醇	胆固醇酯	磷脂			
乳糜微粒(CM)	CM	1-2	80-90	1-3	2-4	3-6	AⅠ、Ⅱ、Ⅳ B_{48},CⅠ、Ⅱ、Ⅲ E(微量)	运输外源性脂肪及胆固醇酯	小肠粘膜上皮细胞
极低密度脂蛋白(VLDL)	前β脂蛋白	8	50-70	7	12	5-20	B_{100} CⅠ、Ⅱ、Ⅲ E	将肝内合成的甘油三酯转运至肝外	肝细胞
低密度脂蛋白(LDL)	β脂蛋白	21	10	8	37	22	B_{100} C(微量) E	转运胆固醇(胆固醇酯)	血浆
高密度脂蛋白(HDL)	α脂蛋白	41-62	5	3-6	13-18	22-30	AⅠ、Ⅱ CⅠ、Ⅱ、Ⅲ E D	将肝外胆固醇运送到肝内	肝、肠、血浆

除上述四类外，血浆游离脂肪酸（FFA）是与白蛋白结合而运输的。表1中载脂蛋白B（Apo B）及载脂蛋白AⅡ起运输脂质作用，为脂蛋白必需的结构成分。Apo CⅠ为磷脂酰胆碱胆固醇脂酰转移酶（LCAT）的激活物，Apo CⅡ为脂蛋白脂肪酶（LPL）激活物，而Apo CⅢ为LPL抑制物，故Apo C为功能性载脂蛋白。

各种脂蛋白代谢过程 包括：

乳糜微粒（CM） 原在小肠粘膜上皮细胞的滑面内质网上合成，其中的甘油三酯为肠道吸收的脂肪酸及甘油单酯合成而来，连同粘膜合成及吸收的磷脂与胆固醇，以及载脂蛋白B_{48}、AⅠ、AⅡ、AⅣ等形成新生的乳糜微粒，后经高尔基体由肠粘膜上皮细胞膜分泌至中央乳糜管，再循淋巴管经胸导管进入血液。在血中此新生CM接受由肝细胞合成的HDL中的ApoC及E，并将部分Apo A转移到HDL成为成熟的乳糜微粒。成熟的CM半衰期仅5—15min，其中的Apo CⅡ可使毛细血管内皮表面的脂蛋白脂肪酶不断激活，催化CM中甘油三酯及磷脂水解释出脂肪酸与甘油，供心、肌、脂肪组织及肝等使用，残余CM则成为富含胆固醇酯、$ApoB_{48}$及E的CM残骸被肝细胞摄取，并进一步代谢。同时表面的ApoA及C等连同表面的磷脂及胆固醇可离开乳糜微粒，形成新生的HDL。

极低密度脂蛋白 极低密度脂蛋白（VLDL）由肝细胞合成，组成中含有较多甘油三酯，其中脂肪酸是在肝细胞由糖转变或由脂肪动员而来，CM残骸也提供了甘油三酯，加上肝细胞合成的Apo B_{100}、E及磷脂、胆固醇等形成VLDL。VLDL入血后，接受来自HDL的ApoC，在肝外毛细血管表面，Apo CⅡ激活了内皮细胞的脂蛋白脂肪酶，使其中脂肪受LPL水解而脱脂，表面的ApoC及磷脂、胆固醇又可转向HDL，HDL中的胆固醇酯则反向转移到VLDL，从而进入中间密度脂蛋白（IDL）阶段，其中胆固醇酯及脂肪含量大致相等，主要载脂蛋白是$ApoB_{100}$及E。部分IDL为肝细胞摄取而代谢，部分IDL中脂肪被LPL及肝脂肪酶进一步水解，表面的Apo E等也转向HDL，仅剩下Apo B_{100}及大量胆固醇酯，成为低密度脂蛋白（LDL）。VLDL半衰期为6—12h。

低密度脂蛋白（LDL） 为正常空腹血浆中的主要脂蛋白，是VLDL在血浆中的降解产物，分子中胆固醇酯含量最高。半寿期2—4d，主要进入肝细胞降解，肾上腺皮质、卵巢、睾丸等摄取也强。实际上几乎各种组织均有LDL受体，当LDL与细胞膜LDL受体结合便可进入细胞而代谢。在细胞内，LDL与溶酶体结合，LDL中胆固醇酯被胆固醇酯酶水解生成游离胆固醇，后者可抑制HMG CoA还原酶（胆固醇合成的限速酶），从而调节细胞内胆固醇合成，同时阻抑LDL受体合成，促进胆固醇重新脂化而贮存于胞质中，部分游离胆固醇则参与组成细胞膜。除此而外，血中LDL还可由巨噬细胞吞噬而清除。

高密度脂蛋白 高密度脂蛋白（HDL）主要由肝脏合成，小肠及乳糜微粒在血中降解时也可产生。新生的HDL含游离胆固醇、磷脂及Apo C、AⅠ，AⅡ及AⅣ，呈盘状，进入血浆后，其中，AⅠ可激活磷脂酰胆碱胆固醇脂酰转移酶（LCAT），使HDL中磷脂酰胆碱（PC）与胆固醇进行酰基转移反应，生成溶血磷脂酰胆碱及胆固醇酯，消耗的磷脂及胆固醇可不断从细胞膜或CM及VLDL表面得到补充，胆固醇酯转向HDL核心，使其转变成球状，同时HDL还向VLDL及CM提供ApoC及ApoE，随着这些过程的进行，HDL颗粒增大而密度变小，主要由肝细胞摄取而降解，胆固醇也借此转运入肝再代谢或排泄。

白蛋白－游离脂肪酸复合体 其中脂肪酸来自脂肪组织中的脂肪动员，其半寿期为2—3min。血浆白蛋白运送脂肪酸能力很强，可达25g/h，供能约占人体需要的25%—50%。血中含量增加反映了机体内脂肪动员的加强。

血浆脂蛋白代谢异常 包括：

高脂蛋白血症 根据世界卫生组织建议，高脂蛋白血症分为6型，其脂蛋白及血脂变化见表2。

表2 高脂蛋白血症分型及其血脂变化

分型	血浆脂蛋白变化	血 脂 变 化
Ⅰ	乳糜微粒增高	甘油三酯严重升高，胆固醇升高
Ⅱa	低密度脂蛋白增高	胆固醇明显升高
Ⅱb	低密度及极低密度脂蛋白同时增加	胆固醇与甘油三酯明显升高
Ⅲ	中间密度脂蛋白增加（电泳呈现宽β带）	胆固醇与甘油三酯明显升高
Ⅳ	极低密度脂蛋白增加	甘油三酯明显升高
Ⅴ	极低密度脂蛋白及乳糜微粒同时增加	甘油三酯明显升高，胆固醇升高

原发性高脂蛋白血症原因不明，已证明不少是由于遗传性缺陷所致。

（1）Ⅰ型高脂蛋白血症：主要是肝外组织脂蛋白脂肪酶的遗传性缺陷所致，以致乳糜微粒中甘油三酯不能及时清除，空腹血中出现乳糜微粒，甘油三酯升高。有人发现LPL活性下降是由于ApoCⅡ缺少所致。此种情况可导致肝脾肿大。

（2）Ⅱa型高脂蛋白血症：对其的此型研究在LDL受体的分子变异上取得了重大的突破，LDL受体缺陷是引起此型病变的重要原因，导致家族性高胆固醇血症。此受体缺陷是常染色体显性遗传，纯合子细胞膜LDL受体完全缺乏，杂合子受体减少一半，以致LDL不能通过受体摄入细胞而血中升高。血浆LDL高达6—8g/L，血浆胆固醇达8—10mmol/L，患者在青年时期即可产生冠心病症状。

(3) Ⅱb型高脂蛋白血症：是由于肝细胞释出VLDL增多，有时还伴随着LDL清除障碍。其遗传缺陷尚不清楚，但膳食影响较大，有过量饮食习惯者较显著，故应了解其家族史。患者可进行饮食控制，限制胆固醇摄入，以减缓其发展，降低冠心病发病率。

(4) Ⅲ型高脂蛋白血症：血浆β脂蛋白及前β脂蛋白均增加，电泳时出现宽β带，主要是CM残骸及VLDL增高所致。其原因可能是ApoE缺陷，以致肝脏不能摄入CM残骸。已经发现，正常ApoE有E_2、E_3及E_4，而遗传性Ⅲ型高脂蛋白血症病人仅有E_2，不能与受体结合，影响CM残骸清除。此型病人的VLDL中含胆固醇酯较多，电泳时迁移到β位，成为β-VLDL，因此是VLDL转变为LDL的中间产物，其清除也会因ApoE的异常而受到影响。

(5) Ⅳ型高脂蛋白血症：主要是由于肝中VLDL合成过多所致。发病机制有多种，有些是高糖饮食诱发的；患者对血糖敏感而出现高胰岛素状态，胰岛素能促进肝脏合成甘油三酯，以致VLDL合成及分泌增多。也有的家族性Ⅳ型高脂蛋白血症是由于肝外LPL活性降低，以致VLDL清除降低而发病。

(6) Ⅴ型高脂蛋白血症：与Ⅳ型关系密切，因为乳糜微粒及VLDL的甘油三酯均通过LPL作用而清除，因此内源性甘油三酯血症严重时，乳糜微粒会随同VLDL在血中升高，可以是VLDL载脂过多达到CM水平。但原发性家族性Ⅴ型高脂蛋白血症的缺陷机制目前尚不清楚。

继发性高脂蛋白血症常继发于糖尿病，主要是血中VLDL升高，这与脂肪组织中因胰岛素不足而引起LPL活性降低有关，严重影响脂蛋白甘油三酯的降解。甚至血中乳糜微粒也会增多。高胰岛素性糖尿病患者还会出现肝中甘油三酯合成亢进，则血中甘油三酯升高更为明显。

肾病综合征患者可能由于血浆白蛋白减少，游离脂肪酸易于为肝或其他组织摄取，在肝脏中合成甘油三酯增多，导致VLDL合成及分泌入血增多，不仅血浆VLDL升高，进一步产生的LDL也会升高。此外，也有发现脂肪组织LPL活性下降的现象，尤其是病情严重（血清白蛋白$<20g/L$）时更为突出，此时VLDL升高也更显著，或许是尿毒症患者血中的毒性物质有抑制LPL活性的作用，有人认为仍然是白蛋白降低，甘油三酯水解后，缺乏结合游离脂肪酸所需的白蛋白而影响了酶活性所致。

低脂蛋白血症　已经发现家族性无β或低β脂蛋白血症，血浆中VLDL及LDL很低或完全缺乏，主要原因是肝脏中ApoB合成缺陷，乃至不能合成所引起。家族性α脂蛋白缺陷的Tangier病表现为血浆中HDL极低，其他脂蛋白成分也有改变，血浆胆固醇浓度也降低，在许多组织中出现胆固醇酯贮积的现象，此种病变与ApoAⅠ的结构缺陷有关，影响HDL的生成所致。

脂蛋白X(LPX)的生成　脂蛋白X是电泳迁移率类似于β脂蛋白的异常脂蛋白，呈囊状结构，中心为白蛋白，含ApoC、大量磷脂及游离胆固醇。一般认为其前体在肝中合成，可分泌入胆汁，当胆道阻塞时，其脂性物质随胆汁逆流入血浆，与血浆成分作用而形成脂蛋白X，故常见于淤滞性肝病患者。

蛋白质代谢

体内蛋白质，即使总量不变，基本上都处于不断更新状态，即各种蛋白质不断从氨基酸合成，又不断分解为氨基酸，此过程称为蛋白质代谢(protein metabolism)。但是各种蛋白质更新速率远不相同，正常人体蛋白质平均每日更新1%—2%，约400g左右，降解产生的氨基酸中有80%以上可重新用于合成新的蛋白质，其余氨基酸则进一步分解代谢，形成尿素及其他含氮化合物，实际上，人体每日因氨基酸分解而丧失的蛋白质可少至30—40g，一般排出产物相当于5—7g氮，因此必须从食物中得到补充，供应不足则导致营养不良，影响生长发育及病愈后的康复。

细胞中各种蛋白质不仅降解速率不同，而且各种蛋白质在不同生理状态下，其半寿期也有很大差异。通常以组织中各种蛋白质降解的平均值作为该组织的蛋白质降解率，饥饿时肌肉蛋白质的降解明显增加，子宫组织在怀孕时，蛋白质更新也显著加速。

就细胞中各种不同功能的蛋白质而言，酶的更新比较快速，但也有很大差异。肝内的酶，其半寿期短者可少于40min，更新缓慢者可长于150h，甚至数月。如酪氨酸转氨酶及蛋白激酶C的半寿期均短于2h，β羟β甲戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG CoA还原酶，胆固醇合成的限速酶)的半寿期则短至30min，但糖酵解中的醛缩酶、乳酸脱氢酶的半寿期可长于100h。组蛋白H_2A、H_2B、H_3及H_4及糖原磷酸化酶、乙酰胆碱受体的半寿期则长于200h。通常各种限速酶的更新较快，而结构蛋白质较慢。

细胞内蛋白质的降解通常由细胞内一些蛋白酶及各种肽酶来催化蛋白质水解，如同消化道内蛋白质的消化，有各种内肽酶、氨基肽酶及羧基肽酶等共同在细胞内发挥作用。细胞内的溶酶体可释放其中一些组织蛋白酶，对细胞外的蛋白质进行水解，也可与其他细胞器或吞噬泡融合，从而对膜结合蛋白质及一些长寿命的细胞内的蛋白质进行降解；各种真核细胞内存在的泛肽(ubiquitin, UB)则参与细胞液中多种细胞内蛋白质的降解。这是一个需要ATP供能的蛋白质降解过程，使泛蛋白与降解蛋白质结合。

$$UB-COOH+ATP\xrightarrow[\text{(E}_1-\text{SH)}]{\text{泛蛋白激合酶}}UB-CO-S-E_1$$

$+ AMP + PPi$

$$UB-CO-S-E_1+E_2 \longrightarrow UB-CO-S-E_2+E_1$$

$$UB-CO-S-E_2+H_2N-\varepsilon-蛋白质 \xrightarrow{E_3} UB-CONH-\varepsilon蛋白质+E_2-SH$$

$$UB-CONH-\varepsilon-蛋白质 \xrightarrow[ATP]{UB专一蛋白酶} 降解片段+UB+AMP+PPi$$

E_2:泛蛋白载体蛋白

E_3:泛蛋白蛋白质连接酶

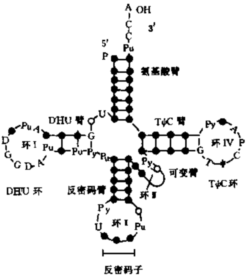
通过 E_1、E_2 及 E_3 的作用,使泛蛋白通过肽键与降解蛋白质中的赖氨酰 ε-氨基连接起来,再由泛蛋白专一的蛋白酶进一步进行降解。其中泛蛋白可释出重复利用。许多细胞内的异常蛋白质、损伤蛋白质、不需要的蛋白质、乃至短寿命蛋白质则依藉于此种方式在胞液中进行蛋白质降解。泛蛋白似乎成了胞液中蛋白质准备进行降解的标志,此种降解过程需要 ATP 供能。虽然目前关于泛蛋白如何选择蛋白质结合而降解的机制仍不清楚,但是根据酶蛋白结构的统计,已有证明,蛋白质的氨基末端氨基酸残基种类与其半寿期关系密切,如 N-末端为精氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸,天冬氨酸或赖氨酸的酶,其半寿期仅 2—3min;如 N 端为甘、丙、丝、缬、苏或甲硫氨酸时,半寿期可大于 20h。此外,尚发现半寿期短(小于 2h)的蛋白质中往往具有一个或多个富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)及苏氨酸(T)的区段,即为长达 12—60 个残基的 PEST 顺序的蛋白质,似乎此种顺序段是蛋白酶的识别区段而易于被降解。有些蛋白质的氨基酸残基(如赖氨酸)被混合功能氧化酶催化而修饰时也易被降解,氧自由基破坏了蛋白质的色氨酸、酪氨酸、组氨酸及半胱氨酸残基时,也有增强其降解的情况。显然,蛋白质在胞液中结构上的某些改变与其降解是密切相关的。

蛋白质生物合成

蛋白质分子的氨基酸顺序由其编码基因决定。存在于 mRNA(信使核糖核酸)中的遗传信息被表达为蛋白质中氨基酸顺序的过程,称为蛋白质生物合成(protein biosynthesis),即翻译过程(translation)。蛋白质生物合成在核糖体上进行,需多种生物大分子参加,其中包括核糖体、信使核糖核酸(mRNA)、转移核糖核酸(tRNA)及多种可溶性蛋白质因子。

参与蛋白质生物合成的大分子物质 包括:

tRNA tRNA 是一类小分子 RNA,长度为 73—94 个核苷酸。其分子中富含稀有碱基和修饰碱基,3′端为-CCA 结构,氨基酸可通过共价键与末端 A 结合。此外,tRNA 分子含有反密码环,与 mRNA 分子中的密码子通过氢键相结合。最近研究提示 tRNA 分子中还存在着第二套遗传密码,它决定了 tRNA 选择氨基酸的特异性。目前已经确定了 350 余种 tRNA 分子的一级结构,这些结构使得 tRNA 分子均能排列成相类似的二级结构。tRNA 二级结构呈三叶草型,具有氨基酸臂、反密码臂、DHU 臂、TψC 臂及 DHU 环、TψC 环、反密码环和可变臂(见图)。通过 X 线衍射等结构分析方法,发现 tRNA 的共同三级结构呈倒 L 形。



tRNA 的三叶草型二级结构

tRNA 在蛋白质生物合成过程中起着关键作用,它是专一性转运氨基酸的工具,也是保证 mRNA 分子中遗传密码被准确翻译成氨基酸的接应器。氨基酸在氨基酰 tRNA 合成酶的特异催化下与特异 tRNA 结合。20 多种氨基酸各有 2—6 种特异 tRNA 可以结合。tRNA 的反密码子与 mRNA 的密码子结合遵守碱基互补法则,但密码子的第 3 个碱基与反密码子的第 1 个碱基的配对是不严格的,可出现摆动配对。反密码子的第一位碱基常出现次黄嘌呤(I),与密码子的 A、C、U 之间皆可形成氢键而结合。tRNA 作为应接器的特点,不仅使它在蛋白质翻译过程中起关键作用,而且在基因校正中也有着特殊的作用。在蛋白质生物合成中,如果 mRNA 出现密码子突变,相应的 tRNA 的反密码子也发生校正突变,这样突变的反密码子能识别 mRNA 的突变密码子,使合成的蛋白质完全或部分恢复原来的结构和功能。

mRNA mRNA 是蛋白质生物合成的直接模板,它决定了蛋白质分子中的氨基酸排列顺序。mRNA 除含有编码区外,两端还存在非翻译(编码)区。非翻译区对 mRNA 的模板活性是必需的,特别是 5′端非翻译区在蛋白质生物合成中被认为是与核糖体结合的部位。真核生物 mRNA 还存在 5′-帽子结构及 3′多聚 A 顺序。mRNA 分子中的核苷酸顺序与蛋白质分子中的氨基酸排列顺序是通过遗传密码相沟通的。mRNA 从 5′到 3′每 3 个连续的核苷酸碱基组成 1 个密码子,2 个密

码子之间无任何间隔标志。mRNA 中的四种碱基可组成 64 种密码子(表 1),代表 20 种氨基酸,也决定了翻译过程的起始和终止。每种氨基酸至少有 1 个密码子,最多的有 6 个密码子。密码子 AUG 是起始密码,同时也是甲硫氨酸的密码子。有 3 个密码子(UAA、UAG、UGA)不代表任何氨基酸,起着终止肽链延伸的作用。在 mRNA 分子中,起始密码位于 5′端,终止密码位于 3′端,翻译是沿着 mRNA 分子 5′→3′方向进行的。

表 1 遗传密码与各种氨基酸的对应关系

密码	氨基酸	密码	氨基酸	密码	氨基酸
AUC*	蛋氨酸	AUU	异亮氨酸	UCU	丝氨酸
UAG	色氨酸	AUC		UCC	
UUU	苯丙氨酸	AUA		UCA	
UUC		GCU	丙氨酸	UCG	
UAU	酪氨酸	GCC		AGU	
UAC		GCA		ACC	
UGU	半胱氨酸	CCG		CGU	精氨酸
UGC		GGU	甘氨酸	CGC	
CAU	组氨酸	GCC		CCA	
CAC		GGA		CGG	
GAU	天冬氨酸	GGG		AGA	
GAC		ACU	苏氨酸	AGG	
AAU	天冬酰胺	ACC		CUU	亮氨酸
AAC		ACA		CUC	
GAA	谷氨酸	ACG		CUA	
GAG		CCU	脯氨酸	CUG	
CAA	谷胺酰胺	CCC		UUA	
CAG		CCA		UUG	
AAA	赖氨酸	CCG		UAA	终止信号
AAG		GUU	缬氨酸	UAG	
		GUC		UCA	
		GUA			
		CUG			

* 蛋白质合成的起动信号

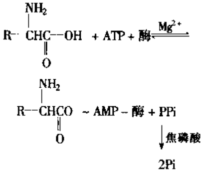
核糖体 核糖体是蛋白质生物合成的场所,由大小两个亚基组成,其主要成分是 rRNA(占 60%)和蛋白质(占 40%)。真核生物和原核生物核糖体的 rRNA 和蛋白质的组成有一定的差异(表 2)。

表 2 原核生物与真核生物核糖体

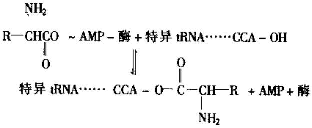
	原核生物核糖体	真核生物核糖体
大小	70S	80S
大亚基	50S	60S
RNA	5S	5S
	23S	5.8S
		28S
蛋白质	30 种	50 种
小亚基	30S	40S
RNA	16S	18S
蛋白质	20 种	30 种

在核糖体中存在多个功能区,如鸟苷三磷酸酶功能区、转肽酶功能区及 mRNA 功能区。此外,核糖体上还存在 P 位点(肽位)和 A 位点(受位),肽酰 - tRNA 结合于 P 位点,而氨酰 - tRNA 则结合到 A 位点。

氨酰 - tRNA 合成酶 此酶催化特定的氨基酸与特异的 tRNA 结合,生成各种氨酰 - tRNA。每种氨基酸基本上都由其特有的合成酶催化,使之与相对应的 tRNA 结合。该酶首先利用 ATP 供能,在氨基酸的羧基上进行活化,形成氨基酰 - AMP,再与氨酰 - tRNA 合成酶结合形成三联复合物。



此复合物再与特异的 tRNA 作用,将氨基酰转移到 tRNA 的 3′ - 末端 CCA - OH 上:



氨酰 - tRNA 合成酶种类多,各具有高度专一性,能高度特异地识别氨基酸,也能特异地识别 tRNA,这是遗传信息准确传递给蛋白质分子的条件之一。

原核生物蛋白质生物合成过程 蛋白质生物合成可分为以下几个阶段。

氨基酸的活化 氨基酸活化在细胞质中进行,由氨酰 - tRNA 合成酶催化,消耗 ATP。原核生物中起始甲硫氨酸(Met)活化后,还要甲酰化,形成 fMet - tRNA。

多肽链合成的起始 每一个 mRNA 都具有核糖体结合位点(SD 顺序),这段顺序正好与小亚基中的 16S rRNA 3′端的部分顺序互补。小亚基同 mRNA 的 SD 顺序结合,形成起始复合物,然后再与大亚基结合形成完整的核糖体。有 3 种起始因子(initiation factor, IF)参与该过程。IF_3 首先结合在小亚基上,此时小亚基就能识别 mRNA。在 IF_1 和 IF_2 参与下,已合成的甲酰甲硫氨酰 - $tRNA^{fmet}$ 和 mRNA 就能定位于核糖体上。由 GTP 分解供能,大亚基与上述复合物结合,释放出起始因子。

肽链的延长 在肽链延长过程中,一种氨酰 - tRNA 结合到核糖体的 A 位点,然后 P 位点上的肽酰 - tRNA 或 fMet - tRNA 和它结合。A 位点上的 tRNA 移动到 P 位点,同时使 mRNA 向前精确地移动 3 个核苷酸,

空出 A 位点以接受下一个氨酰 - tRNA。延长过程需要三种可溶性蛋白质的延长因子 EF - Tu、EF - Ts、EF - G 及 2 分子 GTP。EF - Tu 能与氨酰 - tRNA、GTP 形成三联体,这样氨酰 - tRNA 在核糖体 A 位点与 mRNA 的相应密码子结合。肽酰 - tRNA 从核糖体 A 位点转到 P 位点需要 EF - G 和 GTP。

肽链的终止和释放 当 mRNA 上的终止密码(UAA、UAG、UGA)移至核糖体的受位时,不能被任何一种氨酰 - tRNA 所识别,而释放因子(releasing factor,RF)能识别终止密码,进入受位。RF 能激活 A 位点的转肽酶,并使其变构而表现水解酶的活性,水解 P 位点上 tRNA 与肽链之间的酯键,使肽链从核糖体上脱落。然后 mRNA 与核糖体分离,最后一个 tRNA 脱落。核糖体在 IF_3 作用下,解离出大、小亚基,可以重新参加新的肽链合成。

真核生物蛋白质合成过程 真核生物蛋白质合成过程与原核生物基本相同,区别主要在起始这一步。

多肽链合成的起始 真核生物蛋白质合成起始氨基酸活化成 Met - tRNA 即可,不需甲酰化。此外,真核生物与原核生物对起始密码的辨认方式不同。近年来建立的滑动模式(scanning model)认为,40S 核糖体小亚基与 mRNA 的 5'端结合并沿着 mRNA 移动,直至碰上起始密码 AUG,然后 60S 核糖体大亚基再结合上去。起始 tRNA 先于 mRNA 与 40S 亚基结合,再由 tRNA 分子的反密码子 CAU 来辨认 AUG 密码,从而和 mRNA 结合。

肽链的延长 真核生物有延长因子 $EF_{1\alpha}$、$EF_{1\beta\gamma}$ 及 EF_2。$EF_{1\alpha}$ 相当于原核生物的 EF - Tu,但它能直接与 GTP 及起始 tRNA 形成三联体。$EF_{1\beta\gamma}$ 相当于原核生物的 EF - Ts,EF_2 相当于原核生物的 EF - G。

肽链的终止和释放 真核生物蛋白质生物合成的终止和释放,只需要一种 RF,其作用需要 GTP 供能。

蛋白质合成后的修饰加工 翻译后修饰有以下几种情况。

氨基端和羧基端的修饰 在原核生物中合成的蛋白质从 N - 甲酰甲硫氨酸开始,甲酰基可经酶水解而除去;真核生物从甲硫氨酸开始,甲硫氨酸或者氨基端的一些氨基酸残基可由氨肽酶催化而水解去除,从而暴露出成熟分子的 N - 端氨基酸。同时,某些蛋白质分子 N 端氨基酸还要进行乙酰化,在羧基端也要进行修饰如酰胺化。

除去信号肽 某些蛋白质的氨基端有一段 15—30 个氨基酸残基的顺序,该顺序为信号肽,与蛋白质传送到特定的细胞器、膜,或分泌出细胞外有关。信号肽在运送过程中通常由专一的酶催化而水解除去。

羟基氨基酸的磷酸化 某些蛋白质分子中的丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基的羟基,在蛋白激酶催化下可被 ATP 磷酸化。磷酸化在酶的活性调节中有重要意义。

羧化反应 某些蛋白质,如凝血酶等凝血因子,含有多个 γ - 羧基谷氨酸残基(Gla),这一羧基是在维生素 K 依赖性羧化酶催化下加上去的。

甲基化反应 某些蛋白质中的赖氨酸及组氨酸残基等往往需要甲基化,以改变其荷电状态。

加糖链 糖蛋白的糖链是在蛋白质合成之后,通过内质网及高尔基体时,经酶逐步催化而形成。糖链通常连接于天冬酰胺残基、丝氨酸或苏氨酸残基上。

加辅基 蛋白质与辅基的结合也是在翻译之后进行的,如乙酰 CoA 羧化酶的辅基(生物素)和细胞色素 c 的血红素。

二硫键的形成 蛋白质合成时,往往能折叠形成其天然构象,分子内空间相邻的半胱氨酸残基的巯基之间可自发氧化成共价键——二硫键。二硫键在稳定蛋白质构象中起着重要作用。

蛋白质前体的裂解 一种蛋白质前体有时能裂解而产生多种多肽激素,如垂体产生的几种小肽激素是来源于同一个大分子蛋白质前体。

新合成蛋白质在细胞内的定位 核糖体上合成的分泌性蛋白质位于真核细胞的粗面内质网膜上或在原核细胞的细胞内膜上。真核细胞合成的分泌性蛋白质最终将被转移至分泌小泡中。这些分泌性蛋白质的前体的氨基端大多有信号肽,约 15—30 个氨基酸残基,多数具有疏水侧链。内质网表面的信号肽受体可识别信号肽,因而正在生长着的肽链凭借信号肽的疏水性穿透过膜,进入内质网。这样,肽链在内质网内不断地延长。信号肽可被肽酶水解除去。最后,多肽链被传递至高尔基体,形成分泌泡,再分泌出细胞外。膜蛋白也是由附着在粗面内质网上的核糖体合成。膜蛋白的信号肽起着引导作用,其羧基端的疏水性顺序使它能附着于膜质结构的双脂层。

在胞质中合成的线粒体蛋白质的氨基端均存在延伸肽(extension peptide),为疏水性。线粒体中存在着识别它的受体,可帮助线粒体蛋白质准确定位于外膜、膜间隙、内膜及基质中。

蛋白质生物合成的调节 在高度分化的哺乳动物中,每一种类型的细胞中都合成一些特异的蛋白质,各种蛋白质合成的速率是受多种因素调节的,在不同环境条件下各种细胞蛋白质合成速率是不一样的。原核细胞蛋白质合成的调节,主要是转录的调节。真核细胞的转录位于细胞核而翻译在胞质,除了转录及转录后的修饰加工的调节外,还可在翻译水平进行调节。真核细胞在翻译水平有以下几种调节方式。①真核起始因子(eIF)的磷酸化和脱磷酸化:磷酸化的 eIF 是无活性的,这样可造成翻译效率低下。多种真核细胞在热休克时选择性地翻译热休克蛋白,而某些正常蛋白质的合成则受到抑制,可能是由于热刺激使 eIF_{4b} 脱磷酸化的结果。②起始因子的降解。脊髓灰质炎病毒能

使宿主细胞的起始因子 eIF_{4f}(又称帽结合蛋白)中的一个亚基降解,从而抑制宿主细胞蛋白质的生物合成。③mRNA 结合蛋白对翻译的作用:海胆、爪蟾等真核生物卵细胞内的 mRNA 多数是与蛋白质结合,以 mRNA - 蛋白质结合形式存在,此时 mRNA 没有活性。受精后,mRNA 与其结合蛋白分离并表现模板活性,使蛋白质合成急剧增加。④mRNA 5′端非翻译区与反式作用因子(trans - acting factor)的调节:mRNA 5′端非翻译区与核糖体在起始密码子 AUG 处的准确定位有关,许多起始因子通过这段顺序促进翻译的起始。一些特异性反式作用因子是通过识别这个区域来调控 mRNA 的翻译。如艾滋病病毒的 *tat* 或 *art* 基因缺陷毒株感染细胞后,病毒 mRNA 含量正常,但不存在病毒的外壳和外膜蛋白的合成。用 5′端非翻译区基因缺陷的毒株感染细胞后,也出现病毒 mRNA 水平正常而不见 tat 或 art 蛋白合成。这些现象表明,*tat* 或 *art* 基因表达产物是通过对病毒基因 5′端非翻译区的作用而促进艾滋病病毒 mRNA 的翻译,*tat* 或 *art* 产物也调控宿主细胞中艾滋病病毒 mRNA 的水平。此外,真核细胞也进行翻译后的水平调节。虽然真核细胞 DNA 都是单顺反子结构,即一个基因对应一个 mRNA,一个 mRNA 对应一条多肽链。但一条多肽链通过翻译后加工可以生成几种不同性质的蛋白质或多肽。如阿黑皮素原(POMC)的 mRNA 能翻译一条肽链 POMC,后者经多种肽酶裂解加工可生成 ACTH、β促脂解素、促黑素细胞激素、β内啡肽等。不同的细胞中肽酶对此 POMC 的裂解方式不同,可以生成不同的激素,见“垂体促激素”条。

氨基酸代谢

各种氨基酸在体内合成、转变、降解,乃至转化成各种功能性化合物的过程,总称为氨基酸代谢(metabolism of amino acids)。体内氨基酸种类很多,参与合成各种蛋白质的氨基酸则共有 20 种,其中 8 种氨基酸在人体内不能合成,必需由食物蛋白质供给,称营养必需氨基酸,如苏氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸、缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸(见表)。其余氨基酸称非必需氨基酸。食物消化吸收及体内蛋白质分解产生的氨基酸分散于体内各处,均参予各种分解代谢,或用于合成蛋白质、多肽等,组成体内氨基酸代谢库(amino acid metabolic pool),总量约为 600—700g 氨基酸。图 1 为氨基酸库的主要来源和去路。

人体对营养必需氨基酸的需要量

氨 基 酸	每日需要量(g)
苏氨酸	0.50
蛋氨酸	1.10
苯丙氨酸	1.10
色氨酸	0.50
赖氨酸	0.80
缬氨酸	0.80
亮氨酸	1.10
异亮氨酸	0.70

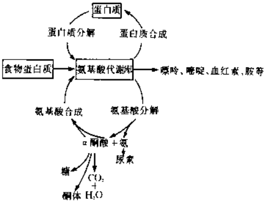


图 1 氨基酸代谢库

氨基酸合成代谢 除必需氨基酸外,其他氨基酸均可在体内自行合成,或由必需氨基酸转变而成。通常利用体内代谢物α酮酸经转氨基作用而合成相同碳原子基架的氨基酸。这些α酮酸为糖酵解过程及三羧酸循环的中间物——丙酮酸、草酰乙酸及α酮戊二酸,经转氨基作用即可合成丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸及谷氨酸。有些氨基酸可从体内合成的上述氨基酸转变而成,即由丝氨酸转变成甘氨酸,由谷氨酸合成谷氨酰胺、精氨酸和脯氨酸。同样有些氨基酸可由食物提供的必需氨基酸转变而成,如苯丙氨酸转变成酪氨酸,甲硫氨酸提供半胱氨酸合成所需的硫。

氨基酸分解代谢 氨基酸在体内分解,其氨基要在代谢过程中分解脱去,成为 NH_3,然后经鸟氨酸循环在肝中生成尿素,经尿排出体外(见“鸟氨酸循环”条),剩余的氨基酸碳原子基架进一步分解成 CO_2 和 H_2O。

氧化脱氨基作用 各种脱氨基作用可由氨基酸氧化酶所催化,此类酶属黄素蛋白,但作用较小,意义不大。另有 L-谷氨酸脱氢酶,在肝、肾、脑的线粒体内活性较强,但仅催化谷氨酸氧化脱氨,反应可逆,且反应平衡点偏向于合成谷氨酸(图 2)。如谷氨酸及 NAD^+ 浓度高而 NH_3 浓度低时,可进行氧化脱氨。

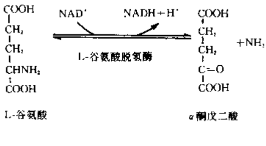


图 2 谷氨酸脱氢酶的作用

转氨基作用 体内有一系列特异性转氨酶，均以磷酸吡哆醛作为其辅酶(图3)，而且大多以α酮戊二酸作为氨基受体，生成谷氨酸，所以体内大多数氨基酸均可参与转氨基作用(除甘、赖、苏、脯、羟脯氨酸外)。转氨酶的辅酶磷酸吡哆醛起着转移氨基的作用。

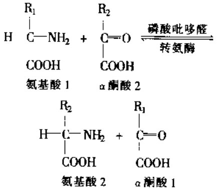


图3 氨基酸的转氨基作用

转氨基作用不仅是氨基酸分解代谢而且也是氨基酸合成及转变过程中的重要反应。

联合脱氨基作用 上述转氨基作用仅是氨基的转移而没有氨基的真正脱落，一般认为，体内氨基酸的脱氨基作用主要是通过联合脱氨基作用而完成的。联合脱氨基反应是将氨基酸和α酮戊二酸之间的转氨基作用与谷氨酸的氧化脱氨作用偶联在一起的反应。通过谷氨酸脱氢酶的作用，可以重新生成α酮戊二酸，而氨基则以氨的形式释放出来(图4)。肝、肾等组织中可通过此方式氧化脱氨。

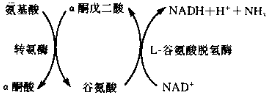


图4 联合脱氨基作用

除L谷氨酸脱氢酶外，谷氨酸还有第二条脱氨途径，由于此途径以嘌呤衍生物为其中间产物，所以也称嘌呤核苷酸循环。最后释放氨的反应是由腺苷酸脱氨酶所催化的AMP脱氨变为IMP的反应。此酶位于胞液中，在肝脏中活性比较小，肌肉组织可经此嘌呤核苷酸循环而脱氨(图5)。

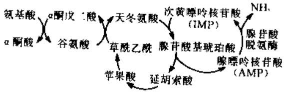


图5 嘌呤核苷酸循环

氨基酸碳原子基架的代谢 氨基酸经脱去氨基后，剩余的碳原子基架可进一步分解，最终转变成CO_2和H_2O。由于氨基酸侧链的多样性，其碳原子基架的分解也采取各种不同途径。但最终都间接或直接进入三羧酸循环中的某一中间产物处，并经三羧酸循环氧化、脱羧等反应，而分解成CO_2和H_2O，并产生能量(图6)。

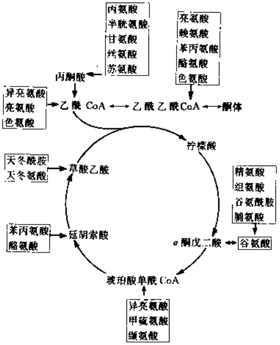


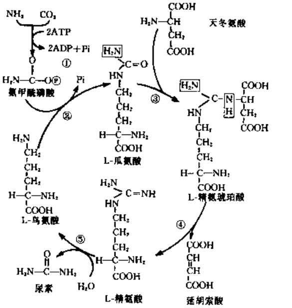
图6 氨基酸碳链的代谢

此外，碳原子基架也能转变成其他物质。氨基酸中凡是其碳原子基架可以通过糖异生作用成糖的，称生糖氨基酸；任何可以产生乙酰乙酸的氨基酸则称为生酮氨基酸，如亮氨酸和赖氨酸。有些氨基酸在生成乙酰乙酸之外，还可同时生成三羧酸循环的中间产物(琥珀酸单酰CoA或延胡索酸)，经草酰乙酸而异生成糖，所以称为生糖兼生酮氨基酸，如色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸和异亮氨酸。

鸟氨酸循环

氨基酸在体内代谢时，产生的氨，经过鸟氨酸再合成尿素的过程称为鸟氨酸循环(ornithine cycle)，又称尿素循环(urea cycle)。当氨基酸代谢的最终产物——氨在体内浓度甚高时对细胞有剧毒，小部分氨可重新合成氨基酸及其他含氮化合物，绝大部分氨则通过鸟氨酸循环合成尿素，随尿排出，以解除氨的毒性作用。1932年H.Krebs等用肝切片在体外实验，发现在供能条件下，可由CO_2和NH_3缩合生成尿素。若加入精氨酸、鸟氨酸或瓜氨酸可加速此反应，且此三种氨基酸含量并不减少，最终提出了鸟氨酸循环(见图)学说。

鸟氨酸循环过程 鸟氨酸循环主要在肝脏进行。



鸟氨酸循环

①氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ ②鸟氨酸氨甲酰基转移酶 ③精氨琥珀酸合成酶 ④精氨琥珀酸裂解酶 ⑤精氨酸酶

在肝细胞线粒体中由1分子NH_3和1分子CO_2在氨甲酰磷酸合成酶Ⅰ催化下生成氨甲酰磷酸。此酶以N－乙酰谷氨酸为必要的辅助因子，精氨酸可促进N－乙酰谷氨酸的合成。通常进食蛋白质后，乙酰谷氨酸合成酶活性升高，产生较多的N－乙酰谷氨酸，增强氨甲酰磷酸的合成，从而调节肝中尿素生成。

氨甲酰磷酸和进入线粒体的鸟氨酸在鸟氨酸氨甲酰基转移酶催化下生成瓜氨酸，即开始了鸟氨酸循环，生成的瓜氨酸转运出线粒体而进入胞液，在供能条件下，可与天冬氨酸缩合成精氨琥珀酸，再裂解成精氨酸和延胡索酸，最后精氨酸经精氨酸酶催化，分解为鸟氨酸和最终产物尿素。鸟氨酸可进入线粒体再参与鸟氨酸循环，尿素则扩散入血，随尿排出。

从尿素生成过程可见，尿素分子中的一个氨基来自游离氨，可由氨基酸脱氨基而来，或更多的由消化道吸收而来；另一个氨基来自天冬氨酸，但是各种氨基酸通过连续转氨基作用，均可最终将氨基转移到草酰乙酸而生成天冬氨酸，参与循环。

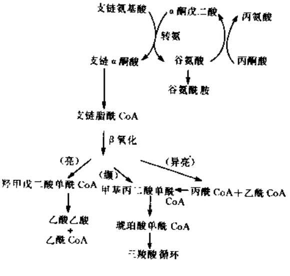
参与鸟氨酸循环的酶可按需要而诱导合成。在氨生成增加时，鸟氨酸循环的酶活性常显著提高，例如蛋白质摄入增加、饥饿状态、给予糖皮质激素所引起蛋白质分解增强等。

鸟氨酸循环缺陷 已经报道了鸟氨酸循环中每一种酶的先天性缺陷所产生的疾病，都会导致氨在体内积聚，产生氨中毒。如氨甲酰磷酸合成酶或鸟氨酸氨甲酰基转移酶的缺陷引起的先天性高血氨症，可导致新生儿呕吐、昏睡及惊厥等氨中毒症状；精氨琥珀酸合成酶缺陷引起的瓜氨酸血症，精氨琥珀酸裂解酶缺陷引起的精氨琥珀酸血症，以及精氨酸酶缺陷引起的高精氨酸血症，除了相应的氨基酸在血液中的变化外，也都可出现氨中毒症状，严重时导致昏迷、乃至新生儿死亡。病人血中往往同时出现谷氨酸及谷氨酰胺升高的情况，这可能是氨过多而导致α酮戊二酸氨基化加强，产生了过多的谷氨酸及谷氨酰胺所致。

肝性脑病发病机制有多种学说，其中血氨升高仍然是引起肝昏迷的重要因素之一，体内氨的消除途径中鸟氨酸循环是最主要的，严重肝病引起的鸟氨酸循环功能障碍仍然是导致血氨升高而氨进入脑组织增多的情况，显然是外源性氨进入肝脏增多，而肝功能障碍和鸟氨酸循环等不能及时清除氨毒所致。

支链氨基酸代谢

人体内存在的支链氨基酸（branched chain amino acids）为亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸，具有分支的碳氢侧链，均属必需氨基酸，体内不能合成。它们随食物摄入体内后，除参与蛋白质合成外，主要在肌肉等组织中进行脱氨分解，此过程特称为支链氨基酸代谢（metabolism of branched chain aminoacids）。其分解过程如下图所示。其实肌肉中分解的支链氨基酸更多的来自肌肉蛋白质的分解，甚至还有部分释放入血。肌肉中富含支链氨基酸转氨酶，先将其氨基转移给α酮戊二酸，再经谷丙转氨酸转移给丙酮酸而生成丙氨酸，或是经谷氨酰胺合成酶而产生谷氨酰胺，以致支链氨基酸中的氨基主要参与合成丙氨酸及谷氨酰胺，释放到血中。大量的丙氨酸进入肝脏参与糖异生作用，其氨基则参与鸟氨酸循环而形成尿素；谷氨酰胺则主要进入肾脏，释放出氨随尿排出。



支链氨基酸代谢

支链氨基酸脱氨后产生相应的α酮酸在肌肉线粒体中均由支链α酮酸脱氢酶催化其氧化脱羧，此酶系不仅是支链氨基酸分解的限速酶，其组成体系完全类

似于丙酮酸脱氢酶。当此酶活性障碍时，血及尿中支链氨基酸及其相应的α酮酸皆升高，往往除了有呕吐、肌紧张、智力缺陷等临床症状外，尿中有特殊的槭树汁气味，称槭树汁尿症（maple syrup urine disease），很可能是α酮酸转变成一些α羟酸所引起的。此类病人服用大量维生素 B_1 时有助于缓解其异常，因为维生素 B_1 可参与组成α酮酸脱氢酶中辅酶之一——硫胺素焦磷酸。

氧化脱羧后，支链α酮酸均转变为支链脂酰 CoA，虽然带有支链甲基，仍可按脂肪酸β氧化方式进行降解，亮氨酸的最终降解产物是乙酰乙酸及乙酰 CoA，故亮氨酸为生酮氨基酸；异亮氨酸及缬氨酸的产物为丙酰 CoA，可羧化为甲基丙二酸单酰 CoA，再转变为琥珀酸单酰 CoA，可通过三羧酸循环而代谢。有实验证明，许多支链α酮酸及部分氧化产物还进入肝脏等组织中进一步代谢，参与生糖及生酮作用。

三种支链氨基酸的代谢途径基本类似，因此相互之间有竞争性抑制作用，但是，更重要的是他们均对此分解酶系有诱导作用。当体内一种支链氨基酸增多时，通过诱导而加速酶系的合成，除了本身的分解代谢加强外，还可以加速其他两种支链氨基酸的分解，可使组织中后两种氨基酸含量减少，影响蛋白质合成的需要，甚至影响生长。动物实验中发现，食物中亮氨酸含量过高，可导致缬氨酸及异亮氨酸不足，如不及时补充，则出现生长停滞的现象。

芳香族氨基酸代谢

芳香族氨基酸（aromatic amino acids）中除了苯丙氨酸及酪氨酸外，通常将色氨酸也包括在内。其中苯丙氨酸及色氨酸属营养必需氨基酸，需由食物提供，而酪氨酸可由苯丙氨酸羟化生成，故为半必需氨基酸。三种芳香族氨基酸在体内除了参与蛋白质合成外，在分解代谢及转化为活性物质过程上有其特征，称为芳香族氨基酸代谢（metabolism of aromatic amino acids）。绝大部分芳香族氨基酸都在肝细胞中进行分解代谢，仅有少量在神经组织或肾上腺髓质等部位参与5－羟色胺、肾上腺素等的生物合成；在皮肤中则可形成黑色素。

芳香族氨基酸在肝中代谢 苯丙氨酸羟化生成酪氨酸的反应在肝细胞中由苯丙氨酸羟化酶催化（图1）在缺乏此酶的患者肝脏中，由于不能生成酪氨酸，大量的苯丙氨酸则通过转氨酶催化而生成相应的苯丙酮酸，进入血液后随尿排出成为苯丙酮尿症。先天性苯丙酮尿症患者，智力严重减退，小头畸形，为一种先天性痴呆，这是过多苯丙氨酸进入脑中，导致异常代谢所致。在肝脏中，苯丙酮酸尚能进一步转变成苯乳酸或苯乙酰谷氨酰胺等随尿排出，故苯丙酮尿症患者尿中除了苯丙氨酸及苯丙酮酸大量增多外，尚有此类衍生物排出。限制苯丙氨酸饮食可以改善症状。

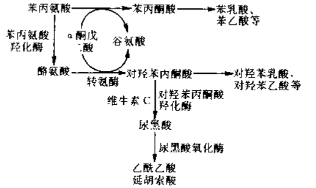


图1 肝中苯丙氨酸及酪氨酸的分解代谢

酪氨酸分解代谢时，首先经肝细胞中的酪氨酸转氨酶催化，生成对羟苯丙酮酸。此酶专一性不强，也能催化苯丙氨酸及色氨酸与α酮戊二酸转氨，并能竞争性抑制酪氨酸的转氨基作用。对羟苯丙酮酸主要经专一的羟化酶催化生成尿黑酸（homogentisic acid，即3,5－二羟苯乙酸），再经尿黑酸氧化酶等作用，最终苯环分解，生成延胡索酸及乙酰乙酸，故苯丙氨酸及酪氨酸均为生糖兼生酮氨基酸。

在酪氨酸分解途径中，酪氨酸转氨酶为其限速酶，饮食中蛋白质高时，肝中此酶活性升高，以利于加速代谢。肾上腺糖皮质激素及胰高血糖素也均能诱导此酶合成而促进酪氨酸的代谢。饥饿时酪氨酸分解也增加，可能与胰高血糖素分泌增多有关，可以为酪氨酸分解参与生糖及生酮提供条件。

但是先天性酪氨酸血症除了此种转氨酶缺陷外，往往是由于肝中对羟苯丙酮酸羟化酶缺陷所致，维生素C缺乏也可影响此酶的功能，以致对羟苯丙酮酸堆积，可以逆向转氨而产生酪氨酸，出现酪氨酸血症。肝中尿黑酸氧化酶缺损时可出现黑尿酸症（homogentisic aciduria），是由于尿黑酸堆积所致，甚至可在结缔组织出现色素沉着或导致关节炎。

色氨酸在肝细胞中主要通过犬尿氨酸（kynurenine）通路而降解（图2）。首先通过2,3－双加氧酶（又称吡咯酶）使其侧链中的吡咯环裂解，生成N－甲酰犬尿氨酸，此酶属别构酶。色氨酸进入肝脏多时，可别构激活并进一步诱导此酶之生成，从而加强色氨酸的降解；肾上腺糖皮质激素及胰高血糖素也能诱导此酶之合成，从而调节色氨酸的代谢。产生的甲酰犬尿氨酸在脱去甲酰基而形成犬尿氨酸以后，则主要在苯环上经3－加氧酶催化而形成3－羟犬尿氨酸再进一步代谢，或脱去氨基形成黄尿酸，或是经犬尿氨酸酶催化而脱去丙氨酸部分，最后参与形成烟酸核苷酸，这是人体形成维生素PP的例外情况；或是进一步降解，最终产生乙酰CoA而进入三羧酸循环。虽然在色氨酸分解

代谢过程中可产生烟酸参与辅酶 NAD^+ 或 $NADP^+$ 的组成，但产量有限，最多可供人体需要量的一半。

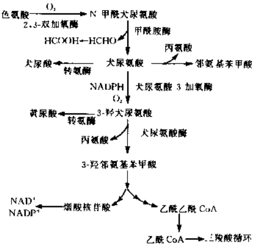


图2　肝中色氨酸分解代谢

色氨酸 2,3－双加氧酶缺陷时，则影响肝中色氨酸降解而出现高色氨酸血症，可影响脑中代谢而产生智力减退及小脑性共济失调等症状，同时由于烟酸不足而出现癞皮病症状；如果是犬尿氨酸－3－加氧酶缺陷，则尿中排出大量犬尿氨酸；如果是犬尿氨酸酶缺陷，则尿中主要排出了 3－羟犬尿氨酸，也会出现癞皮病。

上述三种芳香族氨基酸都以肝脏作为其主要分解代谢的器官，当肝脏有严重病变或有门脉侧支循环存在时，肠道吸收的芳香族氨基酸不能在肝细胞代谢而直接进入大循环，则血中芳香族氨基酸浓度明显升高。与此相反，支链氨基酸的分解代谢主要在肌肉组织。故在肝性脑病时，血中芳香族氨基酸含量升高，而支链氨基酸仍能在肌肉中分解而降低血中含量，表现为血中的芳/支氨基酸比值明显上升。

芳香族氨基酸在脑中代谢　儿茶酚胺的合成：除了肾上腺髓质可以从酪氨酸合成肾上腺素外，中脑及交感神经系统中皆有酪氨酸羟化酶，以下丘脑、尾核及壳核中活性最强，此酶是儿茶酚胺合成的限速酶，可使酪氨酸羟化形成 3,4－二羟苯丙氨酸(DOPA)，进一步脱羧生成多巴胺，或再 β 羟化形成去甲肾上腺素，均属儿茶酚胺，是重要的中枢神经递质。

DOPA 脱羧酶的专一性较差，能催化多种芳香族氨基酸脱羧，故又称芳香族 氨基酸脱羧酶，除 DOPA 外，5－羟色氨酸、组氨酸及酪氨酸都可经此酶催化而脱羧，其产物相应为 5－羟色胺、组胺及酪胺；此外，多巴胺 β 羟化酶的专一性也差，酪胺也可受其催化形成章鱼胺(octopamine)。苯丙氨酸进入脑中因脑中无苯丙氨酸羟化酶，不能进一步生成酪氨酸，也可经此两酶的作用而产生苯乙胺及苯乙醇胺。苯乙醇胺及章鱼胺可竞争 DOPA 胺及去甲肾上腺素受体，称为假神经递质。当肝功能严重障碍时，血中芳香族氨基酸升高，进入脑中增多，则由苯丙氨酸及酪氨酸产生的苯乙醇胺及章鱼胺增多，而过量的苯丙氨酸还会抑制酪氨酸羟化酶，影响了多巴胺及去甲肾上腺素等正常神经递质的产生，假神经递质取代了正常递质而不能发挥正常的递质功能，妨碍了脑的功能，这是肝性脑病的机制之一。

5－羟色胺的生成　色氨酸正常进入脑中很少，在神经元中主要先经色氨酸羟化酶催化而生成 5－羟色氨酸，再脱羧即形成 5－羟色胺。血浆中色氨酸浓度升高时，可以使脑中色氨酸浓度也升高，从而可以增加 5－羟色胺的生成。肝脏严重损伤时，脑中 5－羟色胺生成也会增加，甚至可以取代儿茶酚胺递质，使中枢受到抑制。

褪黑素(melatonin)的生成　松果体中，5－羟色胺可进一步合成褪黑素，它是由 5－羟色胺经乙酰化形成 N－乙酰 5－羟色胺，再在吲哚环的羟基上进行甲基化而生成的。此种生成受交感神经释出的去甲肾上腺素调节，通过 β 受体而增强 N－乙酰转移酶活性，可以加速褪黑素的生成。夜间此酶活性高，褪黑素生成也多。褪黑素能抑制垂体促性腺激素的分泌，对生殖有抑制作用(见“松果体”条)。

含硫氨基酸代谢

体内两个含硫氨基酸(sulfur amino acids)——甲硫氨酸和半胱氨酸的代谢有着密切的联系，可由营养必需氨基酸甲硫氨酸生成半胱氨酸。其特殊代谢过程则称为含硫氨基酸代谢(metabolism of sulfur containing amino acids)。含硫氨基酸的硫原子经分解代谢后，最终产物为硫酸和牛磺酸。

甲硫氨酸代谢　甲硫氨酸在代谢中主要是作为甲基供体而具有重要性。如图 1 所示，其代谢活性型为 S－腺苷甲硫氨酸，由 ATP 与甲硫氨酸反应而生成。S－腺苷甲硫氨酸为许多甲基转移酶的甲基供体。经转出甲基后，即生成 S－腺苷高半胱氨酸，再进一步水解成腺苷和高半胱氨酸，从而形成了循环，称 S－腺苷甲硫氨酸循环。

S－腺苷甲硫氨酸也可脱羧而形成 S－腺苷甲硫基丙胺，作为丙胺基供体而参与合成多胺类化合物，与细胞生长关系密切。此外，高半胱氨酸可分解出来，在胱硫醚合成酶作用下，与丝氨酸缩合为胱硫醚，此酶需磷酸吡哆醛作为辅酶。然后胱硫醚由胱硫醚－γ－裂解酶将其分裂为半胱氨酸和一个与磷酸吡哆醛结合的中间物，后者结合羟基而成高丝氨酸，或者失去其第二个碳原子上的质子成为 α 酮丁酸。

当胱硫醚合成酶先天性缺陷时，则产生高胱氨酸尿症，这是由于高半胱氨酸的堆积，可自发氧化为高胱

氨酸，随尿排出所致。其实，缺乏维生素 B_{12}或 N^5－甲基四氢叶酸而影响高半胱氨酸转变为甲硫氨酸时，也会出现高胱氨酸尿，不过先天性高胱氨酸尿症患者尚有血中甲硫氨酸升高的情况，而且临床症状中骨骼变形及眼球晶状体异位等比较常见。

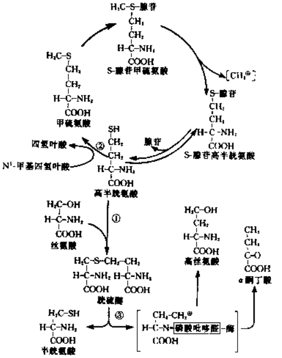


图 1　甲硫氨酸的代谢

半胱氨酸代谢　体内半胱氨酸由甲硫氨酸转变而来(图 1)。半胱氨酸的分解代谢产物主要为硫酸和丙酮酸，还可转变成牛磺酸，在肝脏中用于和胆汁酸结合。图 2 示半胱氨酸的代谢过程。

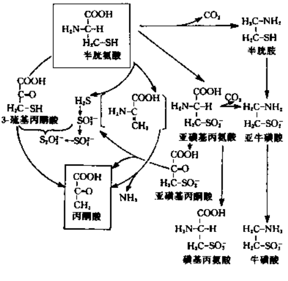


图 2　半胱氨酸的代谢

从图 2 可见，半胱氨酸可经各种不同的途径来进行分解：① 由转氨基作用生成 3－巯基丙酮酸，然后将其硫原子传递到亚硫酸根(SO_3^{2-})，生成硫代硫酸根($S_2O_3^{2-}$)和丙酮酸。②半胱氨酸也可于 α，β 位脱去 H_2S，这是胱硫醚－γ－裂解酶的副反应，所生成的中间物通过双键移位和水解脱去亚氨基便成为丙酮酸。③半胱氨酸可于硫原子上进行氧化，生成亚磺基丙氨酸，再由转氨基作用形成相应的 α 酮酸水解去掉亚硫酸根后即生成丙酮酸。由亚磺基丙氨酸氧化为磺基丙氨酸是一个副反应，这在正常情况下没有意义，因为磺基丙氨酸不能再继续进行变化，而是被排泄出去。④半胱氨酸可先脱羧生成半胱胺，然后氧化成亚牛磺酸及牛磺酸用于结合胆汁酸的合成。此外，亚磺基丙氨酸也可脱羧生成亚牛磺酸，并进一步氧化成牛磺酸。

亚硫酸盐通过亚硫酸盐氧化酶的催化而生成硫酸盐，尿中的硫有 80% 是此种无机硫酸盐。在体内，硫酸盐也可活化成 3'－磷酸腺苷－5'－磷酸硫酸(PAPS)，作为许多种物质生物转化过程中形成硫酸结合物的供体。

一碳基团代谢

体内某些氨基酸代谢过程中，可分解生成含有一个碳原子的基团，称为一碳基团(one carbon units)。主要有下列几种：

$-CH_3$　$-CH_2-$　$-CH=$　$-CHO$　$-CH=NH$

(甲基)(亚甲基)(次甲基)(甲酰基)(亚氨甲基)

各种一碳基团有其特有生成、转变乃至利用的方式，称一碳基团代谢(metabolism of one carbon units)。

一碳基团的生成与转变　一碳基团参与体内许多重要化合物的合成，而一碳基团代谢或转移，主要由四氢叶酸(THFA)(图 1)作为载体，其分子中的 N^5 或 N^{10}(或者两者)原子与一碳基团结合，即成为活性一碳基团，再参与代谢。

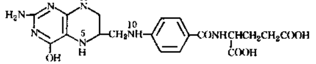
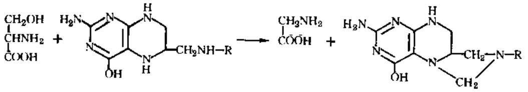


图 1　四氢叶酸(THFA)结构

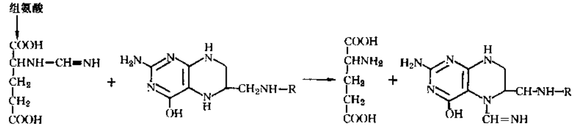
通常由丝氨酸、甘氨酸、组氨酸、色氨酸和甲硫氨酸代谢可产生一碳基团。丝氨酸是一碳基团的重要来源，其 β 碳原子可被转变成甲醛，并直接转移给 THFA，生成 N^5，N^{10}－亚甲基 THFA 和甘氨酸。甘氨酸可经氨解酶催化分解，产生 N^5，N^{10}－亚甲基 THFA(图 2)。

组氨酸在体内分解，经多步反应生成亚氨甲基谷氨酸，后者释出的亚氨甲基生成 N^5－亚氨甲基 THFA(图 3)。



丝氨酸　　四氢叶酸　　甘氨酸　　N^5,N^{10}-亚甲基四氢叶酸

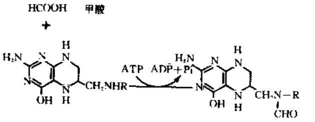
图2　N^5,N^{10}-亚甲基四氢叶酸生成



亚氨甲基谷氨酸　　四氢叶酸　　谷氨酸　　N^5-亚氨甲基四氢叶酸

图3　N^5-亚氨甲基四氢叶酸生成

有些氨基酸，如色氨酸、甘氨酸分解时可释出甲酸，甲酸与 THFA 结合则生成 N^{10}-甲酰 THFA(图4)。



四氢叶酸　　N^{10}-甲酰四氢叶酸

图4　N^{10}-甲酰四氢叶酸生成

一碳基团中的甲基主要由甲硫氨酸代谢提供。甲硫氨酸先活化成 S-腺苷甲硫氨酸，通过甲基转移酶催化而提供甲基，合成甲基化合物(见"含硫氨基酸代谢"条)。

由氨基酸分解代谢中生成的各种一碳基团，与 THFA 结合后可相互转变，总结于图5。

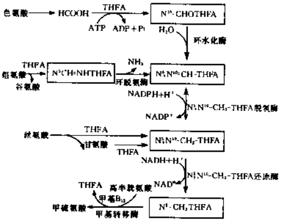


图5　一碳基团的来源与转变

一碳基团的主要代谢去路　在核酸代谢中，N^{10}-甲酰 THFA 及 $N^5,N^{10}=CH-THFA$ 可以提供嘌呤碱的合成所需的一碳基团，$N^5,N^{10}-CH_2-THFA$ 则可提供胸腺嘧啶中所需的甲基，因此是合成核酸、特别是 DNA 合成的必要成分。当食物中叶酸缺乏，或二氢叶酸还原酶障碍而不能产生四氢叶酸时，都可影响一碳基团的供应及转变，导致 DNA 合成困难，这就是叶酸不足时巨幼红细胞贫血的发病机制；临床上利用抗叶酸制剂来抑制二氢叶酸还原酶以治疗白血病及其他恶性肿瘤也是基于这一原理。

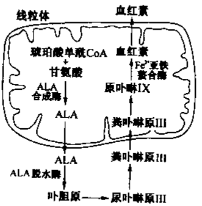
通过一碳基团的转变而产生的 N^5-CH_3THFA，在维生素 B_{12} 衍生物甲基 B_{12} 作为辅酶的作用下，可转移其甲基而生成甲硫氨酸，活化后其甲基是体内各种具有生物活性的甲基化合物的重要供体，如胆碱、肾上腺素、肌酸等，又是许多非营养物质进行生物转化的重要结合物，因而在改变毒物毒性或发挥药物效用中也具有重要意义。

血红素代谢

血红素(heme)是体内重要含氮化合物，血红素代谢(metabolism of heme)是指体内血红素合成、降解、转化及排泄的过程。

血红素合成代谢　体内大多数组织均具有合成血红素的能力，主要部位是骨髓与肝。成人骨髓是产生红细胞的部位，合成的血红素参与组成血红蛋白，但成熟红细胞不能合成血红素。肝等其他组织合成的血红素主要参与组成细胞色素及一些酶。

在细胞线粒体中，利用三羧酸循环产生的琥珀酸单酰 CoA，先与甘氨酸缩合成 δ 氨基 γ 酮戊酸(ALA)，此反应由 ALA 合成酶催化而完成。此酶是血红素合成的限速酶，调节此酶活性可以控制血红素合成的速率。



血红素生物合成过程

ALA 两分子经脱水酶作用可缩合成叶胆原，4 分子叶胆原再进一步缩合成尿卟啉原Ⅲ，经脱羧即可生成粪卟啉原Ⅲ，这些过程是在胞液中完成的(见图)。

粪卟啉原Ⅲ进入线粒体内经部分侧链氧化脱羧而形成原卟啉Ⅸ，再经亚铁螯合酶催化，使 Fe^{2+} 结合到原卟啉Ⅸ之中而形成血红素。

血红素作为产物可反馈抑制 ALA 合成酶的活性并阻抑其合成。如果血红素迅速参与血红蛋白等的合成，则不致有过多血红素堆积而影响血红素的合成。

睾酮在体内转变而产生的 5β 还原物可诱导 ALA 合成酶，故有促进血红素生成的作用；一些致癌剂、杀虫药也可诱导肝中 ALA 合成酶而促进血红素生成，这有利于产生细胞色素 P450 等，增强肝组织对药物或毒物的生物转化作用。

血红素合成酶系的先天性异常可导致卟啉代谢异常而其中间产物排泄增多，称为卟啉症。如尿卟啉原Ⅲ合成酶的缺陷，丧失合成尿卟啉原Ⅲ能力而产生不能用于血红素合成的尿卟啉原Ⅰ及粪卟啉原Ⅰ，它们均可自动氧化成尿卟啉Ⅰ及粪卟啉Ⅰ，不仅在红细胞内有其贮积，尿与粪中排泄也增多。同时由于缺少血红素对 ALA 合成酶的反馈调节，此类异常尿卟啉及粪卟啉合成还会大大增强，形成先天性卟啉症，使未成熟红细胞被破坏，尿呈红色，皮肤对光敏感。

铅中毒或某些药物中毒可引起后天性卟啉症，也是血红素合成障碍所致。如铅中毒可引起 ALA 脱水酶、尿卟啉原Ⅲ合成酶及亚铁螯合酶受到抑制，尿中可出现 ALA，叶胆原、尿卟啉Ⅲ、粪卟啉Ⅲ及原卟啉Ⅸ排泄增加。

血红素分解代谢 随着红细胞中血红蛋白分解，或其他组织中细胞色素的分解，血红素也进行分解代谢，其主要代谢产物是胆色素，包括胆绿素、胆红素、胆素原及胆素等。因此血红素分解代谢过程，实质上涉及胆色素代谢。其中以胆红素为主，是胆汁的主要色素，胆汁因此而呈橙黄色。

胆红素的生成 红细胞衰老，可被吞噬细胞识别而吞噬，从血红蛋白分离出的血红素被微粒体的血红素加氧酶催化，释放出一氧化碳及铁，即形成胆绿素，并被迅速还原为胆红素。

除了衰老红细胞的血红蛋白中血红素可形成胆红素外，尚可由含血红素的酶类及未成熟红细胞中血红蛋白的分解而产生胆红素，由于含血红素酶类或未成熟红细胞更新较快，如此产生的胆红素称为早期胆红素，此部分远少于衰老红细胞所产生的胆红素。

胆红素分子内部可形成氢键而使疏水基团暴露在表面，故有亲脂性而难溶于水，在血浆中可与白蛋白结合而运输。其本身易透过细胞膜脂质而导致细胞毒性，游离胆红素还可与脑部基底神经核脂质结合，干扰脑功能，产生胆红素脑病或核黄疸。磺胺类药物、游离脂肪酸，乃至胆汁酸，都可与胆红素竞争其与白蛋白结合，这些物质在血中增多时，可影响胆红素与血浆白蛋白结合，以致血浆游离胆红素增加而促进其毒性作用。

胆红素在肝中转变 与血浆白蛋白结合而运输的胆红素随血流经过肝细胞时，①肝有迅速摄取胆红素的作用，这与肝细胞膜上特异受体有关。②同时肝细胞液中还存在胆红素载体蛋白(Y 蛋白及 Z 蛋白)，可将胆红素转运到内质网进行生物转化，与葡萄糖醛酸等结合而成水溶性较强的结合胆红素，有利于随胆汁排泄。③肝组织的毛细胆管有主动转运结合胆红素至胆汁的功能。由此可见，肝细胞通过对胆红素的摄取、转化及排泄三种功能而清除了对机体有毒的胆红素。

正常人血清中胆红素仅1.7—17μmol/L(0.1～1.0mg/dl)，主要是借白蛋白转运未经肝结合作用的未结合胆红素。由于与白蛋白结合而不易经肾小球滤过，由于其亲脂性，又易被肾小管重吸收，故正常尿中胆红素量极微而不易测出。但此种胆红素经强烈蓝光(440—450nm 波长)照射后，可发生异构作用，影响内部氢键形成而增加水溶性，称光胆红素(photobilirubin)，即可经肾排泄。故新生儿溶血性黄疸可用蓝光照射治疗。

肝功能损伤时，其对结合胆红素的排泄功能最先受阻，摄取及转化功能也受影响，可引起高胆红素血症，血中可出现结合胆红素及未结合胆红素升高的现象。

胆红素在肠中的转变 结合胆红素随胆汁排入肠道，在回肠下段及结肠中通过细菌的作用，水解脱去结合的葡萄糖醛酸基，并逐步还原，生成一类无色的胆素原(bilinogen)，包括粪胆素原、d－及 l－尿胆素原，大部分在结肠下段与空气接触，分别氧化为棕色的粪胆素及尿胆素，使粪便颜色逐渐加深。这是胆红素排泄的主要途径。尚有 10%—20% 的胆素原在小肠重吸收，经门静脉重新进入肝脏，大部分以原形随胆汁再排泄到肠腔，形成胆色素的肠肝循环；小部分进入体循环，随尿排出，并可氧化为粪胆素及尿胆素。正常人尿中

每日排出共0.5—4mg。

核酸代谢

体内核酸有脱氧核糖核酸(DNA)及核糖核酸(RNA)两大类。DNA在细胞内作为遗传信息的贮存物质,在细胞分裂时,通过复制进行生物合成,将亲代遗传信息传递给子代细胞,在基因损伤时进行修复,也出现局部合成现象,但通常细胞内很少更新,但可随着细胞的死亡而进行降解。RNA是遗传信息传递时基因表达的重要中间物质,随着各种生命活动,时刻进行着更新,不断合成,也及时降解。DNA与RNA合成与降解的更新过程总称为核酸代谢(metabolism of nucleic acids)。两种不同核酸的代谢因其生物学功能不同而有差异。

核酸降解主要是通过各种核酸酶催化而完成的。催化DNA降解的酶称为DNA酶,催化RNA降解的酶则归为RNA酶。它们均作为磷酸二酯酶而水解核酸中的磷酸二酯键,使核酸大分子降解。根据核酸酶在核酸上的作用部位,作用在核酸链内部的称为内切核酸酶;作用于核酸末端逐步降解而释出末端核苷酸者则为外切核酸酶,尚可根据其作用于3′端或5′端末端而分为两类。胰核酸酶随胰液分泌入肠道,消化食物中核酸;细胞内核酸酶种类多,分布广泛,虽然细胞内DNA很少更新,但DNA酶含量丰富,其生物学意义尚未十分明确,除了消除细胞破坏后的DNA外,或许与破坏外源性DNA或突变DNA,藉以消除这些DNA对遗传引起的变异等有关。

在细菌中已发现多种外切与内切核酸酶,特别是多种对底物DNA序列具有高度专一性的内切核酸酶,由于其作用主要在于破坏感染该细菌的病毒DNA,从而限制病毒的繁殖与感染,特称为限制性内切核酸酶。此类酶已提纯了很多种,在核酸实验中具有广泛的用途。

核酸代谢中RNA更新快速,种类也多,必然要通过多种核酸酶进行降解,从胰、肝或其他组织中,已发现多种专一性不同的催化RNA降解的酶。至今未发现RNA的修复系统,一旦RNA受到损伤即可降解为核苷酸,又可重复用于合成新的RNA。

信使RNA性质不稳定,更新很快。真核细胞中长寿命的mRNA的半寿期也只有30h左右;即使稳定的肝中转移RNA,其半寿期也仅5d左右。mRNA通常先在胞液中经一些RNA酶催化降解,也可在溶酶体中经多种核酸酶降解,当然不同的mRNA的降解速率会相差很大。降解产生的核苷酸可再经磷酸化形成各种核苷三磷酸,参与RNA的再合成。至于tRNA及核糖体RNA降解后产生的修饰性核苷酸则一般不能再利用而随尿排泄。当细胞代谢、细胞分裂或RNA更新等出现病变而代谢加速时,包括肿瘤,都会出现尿中此类核苷酸增多的现象。

核苷酸代谢

核苷酸代谢(nucleotide metabolism)是指各种嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸在体内的生物合成及分解过程。

嘌呤核苷酸的生物合成 主要有从头合成途径及补救合成途径。

从头合成途径 从头合成途径(*de novo* pathway),即指肝、小肠粘膜、胸腺等组织按此主要途径合成嘌呤核苷酸。该过程主要由下列两步反应组成:①以氨基酸和核糖-5-磷酸为主要原料,在胞液中先合成次黄嘌呤核苷酸(肌苷酸,IMP)。在这一反应过程中,核糖-5-磷酸由磷酸核糖焦磷酸激酶催化而形成磷酸核糖焦磷酸(PRPP),故此酶又称PRPP合成酶。PRPP经过10步反应,合成肌苷酸(IMP)。在此过程中,除了甘氨酸参与外,还需天冬氨酸及谷氨酰胺的酰胺基提供N原子,除了CO_2提供碳原子外,还需由N^{10}-甲酰基四氢叶酸提供一碳基团作为其嘌呤环中所需的碳原子。催化1-氨基核糖-5-磷酸生成的酰胺转移酶为关键酶。②肌苷酸可进一步由天冬氨酸供给氨基,合成腺苷酸(AMP);IMP也可氧化成黄嘌呤核苷酸(黄苷酸,XMP),再由谷氨酰胺提供氨基,合成鸟苷酸(GMP),AMP及GMP在ATP供能条件可进一步生成ATP及GTP。

补救合成途径 在体内,某些组织如骨髓、脑等不能按上述途径来合成嘌呤核苷酸,它们必须依靠肝脏等组织中核苷酸分解而提供的嘌呤碱或嘌呤核苷,重复利用来合成嘌呤核苷酸,此过程较简单,称补救途径(salvage pathway)。嘌呤碱可直接与PRPP作用,合成嘌呤核苷酸,由嘌呤磷酸核糖转移酶催化该反应。该酶主要有次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)催化IMP及GMP的合成。体内缺乏HGPRT可致脑发育不良、巨幼红细胞贫血及嘌呤分解产物尿酸增多。腺嘌呤是在腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)催化下形成AMP,也可在核苷磷酸化酶作用下,与核糖-1-磷酸反应生成腺苷,然后再与ATP作用,生成腺苷酸。

嘌呤核苷酸生物合成的调节 嘌呤核苷酸的生物合成在两个水平上受到调节控制。第一个涉及合成肌苷酸途径的调节,因此它是对所有嘌呤核苷酸生物合成的共同调节部位。第二个是涉及肌苷酸转变为腺苷酸和鸟苷酸途径的调节,故它起着调节AMP和GMP相对量的作用(图1)。

对肌苷酸生成的调节主要是在由酰胺转移酶催化的反应步骤上。酰胺转移酶单体有活性,二聚体无活性,受ATP、ADP或AMP,以及GTP、GDP或GMP这两类核苷酸的反馈抑制,PRPP则有激活此酶的作用,而

PRPP合成酶又受到ATP的激活,故由此途径中供能是十分重要的。

对AMP和GMP合成途径的调节有两种方式:①过量ATP能加速鸟苷酸的合成途径,过量的GTP则会加速腺苷酸的合成。②第二种调节是由两个反馈性抑制作用组成。一个是AMP对肌苷酸转变为腺苷酸基琥珀酸所起的反馈性抑制作用;另一个是由GMP对肌苷酸转变为黄苷酸所起的反馈性抑制作用(图1)。在补救合成通路中,IMP和GMP也可反馈抑制HGPRT,AMP则可反馈抑制APRT而调节各自的浓度。

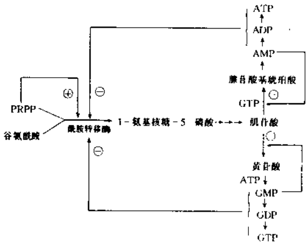


图1 嘌呤核苷酸的从头合成及其调节

嘧啶核苷酸的生物合成 嘧啶核苷酸生物合成也主要在肝中进行,其途径比嘌呤核苷酸简单。嘧啶环从其前身物形成之后才与核糖-5-磷酸结合,这是与嘌呤核苷酸合成途径的不同之处。

尿苷酸的生物合成 在胞液中由谷氨酰胺供应氨基,经氨甲酰磷酸合成酶Ⅱ催化产生氨甲酰磷酸。在天冬氨酸氨甲酰转移酶催化下,将氨甲酰基转移到天冬氨酸的氨基上,再经脱水酶催化形成二氢乳清酸。以上三种酶在哺乳动物中处于一个蛋白质分子中,故为多功能酶。二氢乳清酸进入线粒体脱氢生成乳清酸。乳清酸在胞液中与PRPP作用生成乳清酸核苷酸,经脱羧生成尿苷酸。

胞苷酸的生物合成 由谷氨酰胺提供氨基,使尿苷三磷酸(UTP)转变为胞苷三磷酸(CTP)。

胸苷酸的生物合成 胸苷酸合成酶催化脱氧尿苷酸(dUMP)转变为脱氧胸苷酸(dTMP),其甲基由N^5,N^{10}-亚甲基四氢叶酸提供。

嘧啶核苷酸合成的补救途径 通过相应的核苷激酶,各种嘧啶核苷可被重新利用,生成核苷酸。游离嘧啶是很少被利用的。脱氧胸苷可通过胸苷激酶生成TMP,该酶在正常肝中活性很低,在再生肝及恶性肿瘤中明显升高,与恶性程度有关。

嘧啶核苷酸生物合成的调节 胞液中氨甲酰磷酸合成酶Ⅱ为别构酶。合成的终产物UTP对该酶有别构抑制作用;PRPP则对酶有激活作用,促进嘧啶核苷酸合成。在原核细胞中天冬氨酸对氨甲酰转移酶具有别构调节作用,可被CTP反馈抑制。

脱氧核苷酸的生物合成 各种脱氧核苷酸主要供DNA合成,细胞分裂加强时,其合成也加强。它们是由核糖核苷二磷酸在核苷酸还原酶催化下,由NADPH受硫氧化还原蛋白催化供氢,使其中核糖脱氧,生成相应的脱氧核苷酸。脱氧胸苷酸的合成是在胸苷酸合成酶催化下,由N^5,N^{10}-亚甲基四氢叶酸提供甲基,使脱氧尿苷酸形成脱氧胸苷酸。通过相应激酶的作用,ATP供能而分别形成各种脱氧核苷三磷酸(dNTP),参与DNA合成。

核糖核苷二磷酸还原酶是含铁的别构酶,该酶使CDP还原为dCDP和UDP还原为dUDP的作用,极大地被ATP加速,而dATP、dGTP等则有抑制作用;ADP还原为dADP和GDP还原为dGDP的作用则分别被dGTP和dTTP所刺激,也能被dATP所抑制(图2)。

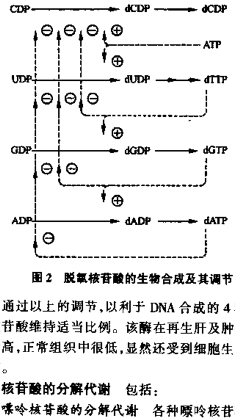


图2 脱氧核苷酸的生物合成及其调节

通过以上的调节,以利于DNA合成的4种脱氧核糖核苷酸维持适当比例。该酶在再生肝及肿瘤组织中含量高,正常组织中很低,显然还受到细胞生长条件的调节。

核苷酸的分解代谢 包括:

嘌呤核苷酸的分解代谢 各种嘌呤核苷酸在核苷酸酶催化下,脱去磷酸生成核苷。各种核苷通过核苷磷酸化酶催化,释放出嘌呤碱基,后者在体内最终氧化

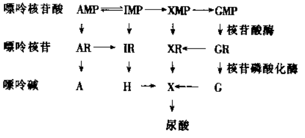


图3 嘌呤核苷酸分解代谢概况

为尿酸。人体内无腺嘌呤酶，腺嘌呤不能脱氨生成次黄嘌呤，但在肌肉等组织中，腺苷酸可脱氨生成肌苷酸，腺苷也能脱氨生成肌苷(HR)，再进一步释放出次黄嘌呤(H)，最后氧化成尿酸(图3)。

因此除了游离腺嘌呤外，各种嘌呤类化合物的最终含氮代谢产物，在人体内均为尿酸。食物中核酸过多或体内核酸分解旺盛时，如白血病、红细胞增多症等，均可使尿酸生成增加，血中尿酸盐过多时，其结晶沉着于关节中，破坏组织，引起炎症反应，成为痛风的致病原因。过多尿酸随尿排出，不溶于酸性尿中，可导致各种尿路结石。

嘧啶核苷酸的分解代谢　各种嘧啶核苷酸分解后所产生的嘧啶碱基主要在肝脏中进行分解，其分解产物为NH_3、CO_2、β丙氨酸和β氨基异丁酸。β丙氨酸是尿嘧啶和胞嘧啶的分解产物；β氨基异丁酸是胸腺嘧啶的分解产物，部分随尿排出。大约有25%的中国人与日本人，尿中排出β氨基异丁酸较多，但无病理症状，原因不明。通常恶性肿瘤或白血病患者，特别是X线照射治疗后，尿中β氨基异丁酸排出增多，系由于细胞破坏，DNA分解增强所致。

DNA生物合成

生物体内利用各种脱氧核糖核苷酸产生长链DNA的过程，称为DNA生物合成。由于细胞所含的遗传信息以核苷酸序列的形式全部贮存在DNA中，DNA生物合成时，以亲代DNA为模板，精确地生成与亲代DNA完全相同的拷贝，传递到子代细胞，这一作用称为DNA复制(replication)。藉此作用将亲代遗传信息在细胞分裂过程中传递到子代。

根据1953年Watson和Crick提出的DNA双螺旋结构模型，已提出DNA复制是两条亲代DNA链分开后，各为模板，可以互补生成子代DNA链，两条子链与亲链DNA完全相同，每一个子代DNA分子含有亲代分子的一条链和一条新生链，因此将其称为半保留复制的合成方式，此方式经核素示踪实验得到证实。

参与DNA复制的酶类　包括：

(1) DNA聚合酶：该酶在有适量引物和DNA模板存在下，可催化4种脱氧核糖核苷酸聚合成DNA。新生链按5'→3'方向延伸，各种脱氧核糖核苷酸在模板上按A－T、G－C配对而合成DNA链。原核细胞中DNA聚合酶有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ3种，其中聚合酶Ⅲ为复制所必需，细胞中活性强，每秒钟催化聚合的核苷酸分子数高达1 000，比其他两种酶的活性高得多。真核细胞DNA聚合酶有5种，即α、β、γ、δ和ε。其中DNA聚合酶α引发RNA引物的合成及第一个片段，再由聚合酶δ及ε分别合成两条链；聚合酶γ则参与线粒体DNA复制，聚合酶β参与损伤DNA的修复。

(2) 引物酶：DNA复制时需先合成RNA片段作为引物，藉此酶完成。

(3) DNA连接酶：该酶催化两个DNA片段的前后连接，形成3'，5'－磷酸二酯键，从而使双链DNA中的单链切口闭合。连接时以ATP或NAD^+提供能量。

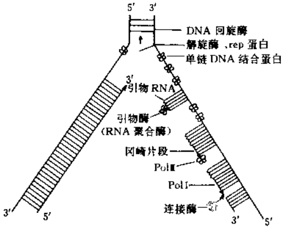
(4) DNA解链、解旋有关的酶：①DNA回旋酶(DNA gyrase)：属拓扑异构酶Ⅱ，在ATP供能的条件下使松弛态环状DNA转变成负超螺旋DNA，有利于DNA的双链分开，复制时又能使新生链在模板上形成天然的负超螺旋构型。在真核细胞中也有类似的解链酶，既能在复制时消除超螺旋，以利于复制；复制后又能引入超螺旋，使DNA双链缠绕、折叠、压缩，形成染色质。②DNA结合蛋白(DNA binding proteins，DBP)：或称单链DNA结合蛋白(SSB)，由于此种结合有协同效应，一旦单链DNA与第一个蛋白质分子结合，就能加强以后的结合，使反应偏向形成单链而促进DNA双链解开，并阻止再形成双链；DBP与单链DNA结合又能保护DNA免受核酸酶水解，并抑制RNA聚合酶作用，防止此段DNA上出现RNA合成的转录。真核细胞中的DBP则有结合双链DNA的能力，结合后使DNA熔化而解开。③DNA解旋酶(DNA helicase)：又称DNA解旋蛋白，在ATP供能时催化DNA双螺旋的解旋和解链。大肠杆菌中有解旋酶Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和rep蛋白等，复制时解旋酶Ⅱ、Ⅲ沿着随从链的模板移动，rep蛋白沿着前导链的模板移动，使复制叉向前延伸。

DNA复制过程　见图。

(1) 复制起始：大多数真核生物和原核生物的DNA，不论是线性还是环状的，其复制都是从特异起始部位开始的，此特定核苷酸序列用*ori*表示。原核生物基因组往往只有一个*ori*序列，而多数真核生物的基因组中有数个此种序列。复制的方向大多为双向。在起始识别蛋白作用后，DNA分子在DNA回旋酶及DNA解旋酶作用下解链及解旋，DNA结合蛋白则结合于分开的单链上，使其处于解链状态。引物酶和一些蛋白质结合后，可特异地辨认*ori*部位，利用4种核糖核苷三磷酸(NTP)按5'→3'方向合成RNA引物片段，完成起始过程。在细菌中，此RNA常由50—100个核苷酸组成，哺乳动物细胞中则少至10个核苷酸组成。

(2) 新生链延长：由DNA聚合酶Ⅲ(真核细胞中为DNA聚合酶α、δ及ε)催化4种脱氧核糖核苷三磷酸(dTNP)在RNA引物的3'－OH上，按5'→3'方向合成冈崎片段。大肠杆菌的冈崎片段约有1 000—2 000个核苷酸组成，哺乳动物细胞的约由100个核苷酸组成，其碱基排列顺序严格地与模板序列遵循A－T、G－C配对的原则。至此则RNA引物由核糖核酸酶催化而水解，再由DNA聚合酶进一步催化来修补因引物水解所产生的缺口。如此产生的多个DNA片段最后经DNA连接酶催化而连接起来。

以复制叉移动方向作标准，3′→5′方向的模板链称前导链(leading strand)，前导链上合成的新生链是以5′→3′方向连续合成的。前导链的互补链称后随链(lagging strand)，以该链为模板合成的新生链也只能是5′→3′方向进行，因此是不连续的，最终也通过连接酶催化而连接起来。



DNA 复制过程

(3) 复制终止：线性 DNA 复制时，当复制叉到达分子末端，复制即终止，两个子代 DNA 分子自行分开。环形 DNA 分子复制时，可在离起始点 180°处相遇，即两叉同时到达一个部位，或者在一特定部位相遇，即一个复制叉先到达该处停下来，然后另一个叉也到达该处。此终止部位存在终止信号，多数为回文序列。环状 DNA 复制终止后，两个子代分子不能自行分开，需藉酶促反应在一条模板链上打开缺口，再使两个子代分子分离。

真核细胞染色体线状 DNA 末端由端区 DNA 重复序列和蛋白质结合形成端粒(telomere)，此重复序列通常有几百个核苷酸组成，系由端粒末端转移酶催化合成。此酶含 RNA，可能作为端区重复序列合成的模板。端粒有利于稳定染色体，防止末端与其他断裂 DNA 或天然 DNA 末端相互融合。

DNA 复制的忠实性 大肠杆菌 DNA 复制 10^9—10^{10}碱基对仅出现一个误差，但从碱基配对中氢键形成专一性的物理化学角度来估计，其碱基误配不可能小于 10^{-5}，因此 DNA 复制中除了依赖氢键的专一配对结合碱基外，还存在其他校正机制。目前认为 DNA 复制的忠实性可能依赖以下几个环节：①DNA 聚合酶选择正确的脱氧核苷酸作为底物。②存在校正机制，拒绝错误的脱氧核苷酸参入。③DNA 聚合酶Ⅰ有外切核酸酶活性，可切除 3′-末端错配的核苷酸，可见 DNA 聚合酶Ⅰ能预先核对存在的引物链是否同模板正确配对，错者切除，可使错配率减至 10^{-4}—10^{-5}。将提纯的 DNA 结合蛋白(DBP)加到 DNA 复制的聚合酶系统中，也可使碱基错配率进一步降低 1/10。

反转录合成 DNA 某些肿瘤病毒合成 DNA 时以 RNA 为模板，因此，其遗传信息从 RNA 传递至 DNA，此过程称为反转录(reverse transcription)。催化该过程的酶为反转录酶，是一种依赖于 RNA 的 DNA 聚合酶。反转录病毒如鸟类成髓细胞瘤病毒(AMV)产生的反转录酶分子为 αβ 二聚体。反转录酶往往具有多种酶活性。

(1) DNA 聚合酶活性：能利用 RNA 或 DNA 为模板，忠实有效地传递 RNA 或 DNA 模板的遗传信息合成 DNA，而且寡聚 RNA 或寡聚 DNA 片段均可作为引物，提供 3′-OH 末端，从 5′→3′方向上与 dNTP 形成磷酸二酯键。

(2) RNA 酶 H 活性：能特异地降解 RNA-DNA 杂交体双链中的 RNA 链，在 3′→5′磷酸二酯键的 3′端切割，释出 5′-单核苷酸。

(3) DNA 内切核酸酶活性：有 Mn^{2+} 激活时，可使双链 DNA 产生切口，可能藉此有利于病毒基因整合到宿主细胞基因中。

(4) 核酸结合活性：能选择性结合特异的 tRNA，如 $tRNA_{trp}$。已知 $tRNA_{trp}$是起始于鸟类肉瘤病毒 DNA 体外合成的引物。

此外，AMV 反转录酶尚具有解链活性，破坏 DNA 双链和 RNA-DNA 双链间的氢键，但不能解开 RNA 双链。对于合成的 DNA 缺少外切酶活性，无校对功能，因而反转录忠实性较低，错配率为 10^{-3}-10^{-4}。

反转录酶催化 DNA 合成时利用病毒中单链 RNA 作为模板，以 dNTP 为底物，在 RNA 引物末端合成一条与模板互补的 DNA 链，形成 RNA-DNA 杂交体分子，经 RNA 酶 H 活性降解其中 RNA 链，再以新生 DNA 链为模板合成另一条互补 DNA 链，形成双链 DNA 分子作为前病毒，可插入宿主细胞，随着细胞的繁殖而复制或表达。前病毒表达时可重新再合成 RNA 病毒。在肿瘤病毒中，此种反转录可能与病毒的恶性转化作用有关。

RNA 生物合成

生物体利用各种核糖核苷酸产生长链 RNA 的过程，即为 RNA 生物合成。RNA 有 mRNA、tRNA 及 rRNA 等多种，通常合成时均以 DNA 的局部为模板，在 RNA 聚合酶催化下，按照模板中脱氧核糖核苷酸的排列顺序，合成相应的核糖核苷酸排列顺序的单链 RNA，这一作用称为转录(transcription)。藉此作用将贮存在 DNA 中的遗传信息传递到 RNA 中，就可进一步合成具有一定生物学功能的蛋白质，因此，转录是基因表达中首要的环节。

RNA 聚合酶 利用 4 种核糖核苷三磷酸(NTP)作为底物，在模板 DNA 上，逐步催化各核苷酸以磷酸二

酯键连接起来,故为依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶。

$$(RNA)_n + NTP \rightleftharpoons (RNA)_{n+1} + PP_i \quad \downarrow \quad 2P_i$$

原核细胞 RNA 聚合酶 大肠杆菌 RNA 聚合酶全酶由 6 个亚基($\alpha_2\beta\beta'\omega\sigma$)组成,能起始 RNA 合成。起始后,σ 亚基(或称 σ 因子)解离而残余部分称为核心酶($\alpha_2\beta\beta'\omega$)。全酶能识别模板上转录起始点的启动子而结合成稳定复合物,主要有赖于 σ 亚基识别专一的起始部位,可能存在多种 σ 亚基以识别不同的启动子。聚合作用由核心酶完成,β′亚基中含 Zn^{2+},参与催化作用。RNA 聚合酶功能复杂,除了参与 RNA 转录的起始、延长及终止过程外,并有对 DNA 解链和解旋的作用,但无外切核酸酶活性,无校正功能,故错配率可达 10^{-4}—10^{-5}。

真核生物 RNA 聚合酶 有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ3 种 RNA 聚合酶,各与不同的启动子结合而合成各种类型的 RNA。Ⅰ型位于核仁,参与合成 rRNA 前体,活性最高;Ⅱ型酶位于核基质,转录 mRNA 前体(不均一核 RNA,hnRNA)和一些核小 RNA(snRNA);Ⅲ型酶则在核质中转录合成 tRNA 和 5SRNA 等,活性也小。此外,线粒体中另有特殊的 RNA 聚合酶。

RNA 合成过程 转录时,DNA 双链中仅一股可转录,称有义链,另一股不转录,称为反义链,两者在 DNA 中不限于一股,故为不对称转录。转录过程一般分为起始、延长及终止 3 个阶段,真核生物的转录产物还需经转录后再加工过程。

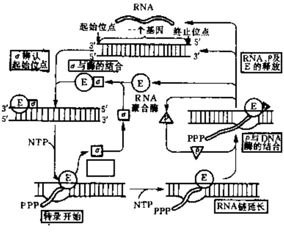


图 1 转录过程示意图

转录起始 原核生物的转录起始分 3 步进行:①RNA 聚合酶全酶与启动子结合,该部位有两个高度保守的序列:第一个为 TATAAT 样结构,位于转录起始点上游 -10 碱基区域,称 Pribnow 框;第二个为 TAGACA 样结构,位于上游 -35 碱基区域,该二区域决定聚合酶结合及转录起始的效率。RNA 聚合酶最初是随机结合而转移到 -35 碱基区域,较疏松,启动子双链尚未打开,称为闭合式复合物,然后全酶沿模板滑动,到启动子 -10 碱基区域而紧密结合。②RNA 聚合酶在紧密结合的 -10 碱基位点,迅速打开启动子双链,全酶识别有义链而形成开放式复合物。③RNA 聚合酶全酶滑动到转录起始点,与进入的两个 NTP 结合而形成全酶-启动子-NTP 三元复合物,并催化产生第一个磷酸二酯键,完成起始过程。起始核苷酸通常为嘌呤核苷酸,不需引物(图 1)。

真核细胞中转录起始可能与此相似,但更复杂。就 RNA 聚合酶Ⅱ催化的Ⅱ类基因而言,其启动子由下列几个 DNA 片段构成:①转录起始点上游大约 -25 到 -30 位碱基处为 TATA 框,又称 Hogness 框,与酶结合而决定转录效率。②再上游 -50到 -70碱基处有 $5'-GG\genfrac{}{}{0pt}{}{C}{T}CAATCT-3'$结构,通常称为 CAT 框;在上游 -80 到 -110 碱基之间有 $5'-\genfrac{}{}{0pt}{}{G}{T}GGGCGG\genfrac{}{}{0pt}{}{GGC}{AAT}-3'$样结构,称为 GC 框。目前认为此种上游元件也属启动子组分,与转录因子 CTF 和 SP_1 相互作用时可影响转录效率。③增强子(enhancer)位于转录起始点上游或下游,不管方向如何,都与转录效率有关,在同一顺序时起增强转录作用,并随距离增加而减弱。此种增强子有宿主特异性和细胞特异性。④帽位点(cap site)在成熟 mRNA 5′末端相应的 DNA 位点,大多为 dAMP,少数为 dGMP,如有变化也会降低转录效率,甚至完全丧失。

RNA 聚合酶Ⅲ催化的Ⅲ类基因受控于基因内启动子,位于 5′端基因编码区内;RNA 聚合酶Ⅰ作用于Ⅰ类基因的启动子则决定于位于 -7、-16 和 -23 的 G 残基,-34 碱基处的 TTT 序列,以及转录起始点。

转录延伸 当第一个磷酸二酯键生成后,转录进入延伸阶段,DNA 及酶发生构象改变,σ 亚基从全酶释出,核心酶失去启动子识别功能,有利于酶沿着 DNA 的有义链自 3′→5′方向移动,同时 DNA 随之解旋,NTP 不断参入,促使 RNA 链逐步自 5′→3′方向合成而延伸,大肠杆菌中延伸速度为 20—50 核苷酸/s。在原核生物中,mRNA 合成尚未完全时,其 5′端已附着核糖体而进行多肽链的合成过程。

转录终止 在 DNA 中存在着特殊结构的转录终止位点。原核生物中有依赖与不依赖 ρ 因子两类终止方式。①大肠杆菌的转录终止位点是在 DNA 有一段 4—10 个 A-T 配对序列,此前为富含 GC 的序列,如此则转录产物 RNA 可在终止部位自身互补形成发夹结构,同时末端又富含能与 A 配对的尿嘧啶 U,导致 RNA 聚合酶-RNA-DNA 复合物不稳定,有助于 RNA 从模板上释放下来而终止转录。②有的转录终止部位不能形成明显的发夹结构,则依赖 ρ 因子参与,ρ 因子为 6 聚体蛋白质,具有 ATP 依赖性 RNA-DNA 解旋酶活性,又能识别终止部位前的终止信号序列,并在此接触到新生 RNA 链,再沿着 5′→3′方向朝 RNA 聚合酶移

动，接触到暂停于终止位点的聚合酶，即可使 RNA－DNA 双链解链而释出 RNA。

在真核生物中也已发现Ⅱ类基因的3′端存在保守序列如 AATAAA；Ⅲ类基因的终止序列类似于原核基因，即有 GC 富含区及随后为一串 T 的 AT 富含区；I类基因的3′端也有一串 T，但必须有 4 个 T 才能使转录终止。其终止机制尚了解很少。

RNA 转录后加工和修饰　真核生物中转录产生的各种 RNA 必须经过剪接、修饰等反应，才能形成具有功能的各种 RNA 分子，此过程称转录后加工(图 2)。

mRNA 转录后加工　新生的 mRNA 前体为不均一核 RNA(hnRNA)，必须经过多步骤加工才能形成成熟的 mRNA。①5′端形成 ^{m7}G，同时在以后的两个核苷酸2′位上也可甲基化，生成不同结构的帽子。mRNA5′帽子结构可为核糖体提供识别位点，是翻译起始并提高翻译效率的必要结构。②3′端加上多聚 A 顺序尾部，由多聚 A 聚合酶催化而逐步加上约 200 个 A，具有稳定 mRNA 结构的作用，与 mRNA 翻译效率也有关。③在核 SnRNA 参与下，对 mRNA 前体中内含子转录的非编码顺序进行剪接。这是 snRNA 中的 U_1RNA 5′端 4—6 个碱基与 mRNA 前体中内含子左端剪接部位的 GU 序列高度互补，U_2RNA 则与右端剪接部位旁侧的 UACUAA 互补，5′端断裂后，其 5′端立即通过 2′,5′－磷酸二酯键与内含子内部某点连接，形成套索结构(lariat structure)，然后内含子 3′端断裂，使两端的外显子仍以 3′,5′－磷酸二酯键连接起来。上述反应在剪接体(spliceosome)复合物上完成。④成熟的 mRNA 还需经甲基化形成 ^{m6}A 等。

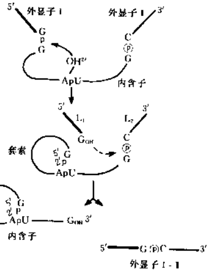


图 2　通过套索结构的剪接过程

rRNA 的转录后加工　原核生物 rRNA 前体是一条 5 500 核苷酸组成的长链，加工时经 RNA 酶Ⅲ、RNA 酶 P 及 RNA 酶 E 等多次水解剪切而生成 16S rRNA，23S rRNA 及 5S rRNA，同时还可生成两种 tRNA。这些分子还需经过甲基化等碱基修饰后才能参与形成核糖体。

真核生物的 rRNA 前体更大，约由 7 500 个核苷酸组成 45S rRNA，在许多部位经甲基化修饰后，也经 RNA 酶Ⅲ及 RNA 酶 P 样作用而逐步降解，剪切成 18S、5.8S 及 28S rRNA，另有 5S rRNA 前体则独立加工成 5S rRNA，共同组成核糖体。

目前了解，真核生物 rRNA 前体加工是一种 RNA 自身催化过程(图 3)。先是 GTP 在插入顺序的 5′端发生亲核反应，其 GMP 与 5′端切点的切除段形成磷酸二酯键，使 rRNA 链断开；然后 5′端外显子与 3′端外显子进行共价连接，形成成熟的 rRNA，被切除的内含子形成环状结构，同时从 5′端释出 15 个核苷酸的碎片。此反应可逆，但无酶蛋白参与，仅是 RNA 就具有催化功能，故将此 rRNA 特称为核酶(ribozyme)。

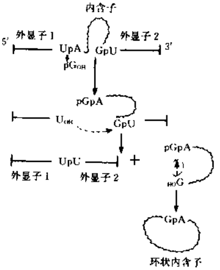


图 3　rRNA 的自我剪接

tRNA 转录后加工　原核生物中 tRNA 前体大小不一，有的只有 1 个 tRNA，有的含多个 tRNA 分子，通过一些 RNA 酶将其降解，再经碱基修饰，3′末端经核苷酰转移酶催化而加上－CCA－OH，即为成熟的各种 tRNA。

真核生物 tRNA 前体的加工，除上述类似过程外，还需经 tRNA 剪接酶催化的拼接等反应才能成熟为有功能的 tRNA。先在剪接内切酶作用下，tRNA 前体形成带有 2′,3′环磷酸酯的 5′半分子和 5′羟基的 3′端半分子，释出内含子；以后环磷酸酯部分经磷酸二酯酶水解成为带有 2′－磷酸的 5′半分子，3′半分子藉腺苷酸活化，最后经连接酶催化形成完整的 tRNA 分子，2′－磷酸则经磷酸酶水解除去。

RNA 的复制合成　依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶又称 RNA 复制酶(RNA replicase)，能以 RNA 为模板，催化 4 种核糖核苷酸合成 RNA，即为 RNA 的复制合成。在 RNA 病毒及噬菌体中存在，其 RNA 正链为带有编码蛋白质的 mRNA，又是 RNA 复制的模板，进入宿主细胞

后，此 RNA 即可翻译 RNA 复制酶及外壳蛋白，其复制酶可参与复制 RNA 负链，并重复进行，产生的正链又可组成病毒或噬菌体，藉此进行繁殖。

哺乳动物细胞如兔网织红细胞中也存在 RNA 的复制合成，可催化珠蛋白 mRNA 的大量生成，以利在红细胞中大量合成血红蛋白。

基因表达调控

基因通过转录将其遗传信息传递到 RNA，再进一步指导蛋白质的合成，从而体现生物性状的过程，称为基因表达(gene expression)。此种过程在生物体内受到精密的调控，以保证生物功能的有序性，能适应环境的变化，称为基因表达调控(control of gene expression)，简称基因调控(gene regulation)。在原核生物中，随着 mRNA 合成的进行，蛋白质合成即依次进行，基因调控主要在于转录过程；在真核生物中，其过程复杂得多，虽然转录过程的调控十分重要，但调控也涉及转录后、乃至蛋白质代谢的各过程。各种调控均关系到机体的发育、分化及适应等。

原核生物的基因表达调控 1961 年 F. Jacob 与 J. Monod 根据乳糖能诱导大肠杆菌中半乳糖苷酶合成的实验，提出了基因调控的操纵子学说(operon theory)(图 1)。在 DNA 分子中作为转录单位的操纵子，除了含有转录 mRNA 的信息区以外，邻近尚存在控制信息区能

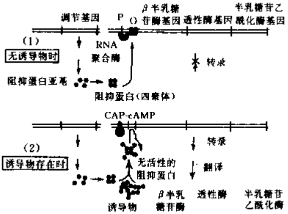


图 1 乳糖操纵子的阻抑与去阻抑

O 操纵基因　　P 转录的启动子部位

否转录的控制区部位。信息区由一个或多个编码蛋白质的结构基因组成。这些蛋白质往往在代谢上有某些联系，由于结构基因相互毗邻，故在转录时受同一控制区调节。如乳糖操纵子中含有与乳糖代谢利用相关的β半乳糖苷酶、透性酶及半乳糖苷乙酰化酶 3 个酶蛋白基因，如此则利于有效而经济地进行协调的基因表达调控。控制区中则含有供 RNA 聚合酶结合的转录启动子(promotor)，在启动子与结构基因之间则存在操纵基因(operator gene)，此部位能操纵结构基因的"开放"与"关闭"。当操纵基因"活动"时，RNA 聚合酶能通过此部位而催化结构基因转录。操纵基因的作用由专一的调节蛋白介导，各种阻遏物或诱导物，作为小分子效应物，可与调节基因编码的调节蛋白结合，改变其构象而发挥调节功能。在乳糖操纵子中，加乳糖至大肠杆菌培养基，可诱导其结构基因，使β半乳糖苷酶量增加 10—100 倍。此系由于乳糖异构产物别乳糖可作为效应物，与其调节基因编码的阻抑蛋白(repressor)结合，构象改变使阻抑蛋白失去其与操纵基因结合的功能，以致操纵基因开放，结构基因可顺利进行转录。又如色氨酸操纵子中的调节蛋白以色氨酸作为效应物，可使调节蛋白活化而结合于相应的操纵基因，使其关闭，以致 RNA 聚合酶不能通过而转录中止，可使一些与色氨酸合成有关的酶不能顺利合成。

在大肠杆菌培养基中加入葡萄糖及乳糖时，细菌有先利用葡萄糖，后利用乳糖的二阶段生长现象。在利用葡萄糖时，乳糖操纵子表达很差，这是由于葡萄糖能降低大肠杆菌中 cAMP 含量所致。cAMP 作为效应物能与细胞中的代谢激活物蛋白(catabolite activator protein，CAP)结合，增强 CAP 结合到 DNA 特异位点而促进 RNA 聚合酶的转录功能。葡萄糖因能降低 cAMP，故能抑制乳糖操纵子的基因表达。

原核生物中的转录调控多数是通过各种操纵子模式进行的。

真核生物的基因转录调控 与原核细胞比较，有显著不同。哺乳动物细胞的总 DNA 中，仅有小部分组成结构基因，进行转录，大部分无转录活性。在器官、组织的分化、发育过程中，可出现不同的基因表达；在生命活动的过程中，基因表达的数量变化大，乃至时、空方面也呈高度的有序性，无疑存在着极其严密的调控机制；生物的生长、分化、乃至各种生理活动中均存在着基因表达的调控。病理情况的出现，在很大程度上是由于基因调控失常所致。真核生物的基因表达调控，主要也在于转录水平，特别是其起始过程应是调控的重要环节。已知转录过程中催化结构基因转录的 RNA 聚合酶Ⅱ必先在基因局部形成起始复合物，而影响此种复合物形成则可分为两方面的因素，即①顺式作用元件(cis－acting elements)，或称分子内作用元件，也即 DNA 元件，包括各种参与调控的 DNA 序列。②反式作用因子(trans－acting factors)，或称分子间作用因子，即与顺式作用元件结合并发挥作用以调节转录的多种蛋白质因子，也统称为转录因子。

顺式作用元件 在高等真核生物中，此类调控元件在 DNA 中与大量非功能性序列混合排列，近年来已发现约 70 种，不仅结构不同，分布也各有特征。

(1) TATA 框：又称 Hogness 框，位于转录起始点前约 －25—－30 位碱基处，属启动子元件。

(2) GC 框：位于起始点前 －80—－110 位碱基处，

有 5'$\genfrac{}{}{0pt}{}{G}{T}$GGGCGG$\genfrac{}{}{0pt}{}{GGC}{AAT}$3'序列结构，也是启动子元件。

(3) CAT 框：位于起始点前 -50—-70 位碱基处，有 5'GC$\genfrac{}{}{0pt}{}{C}{T}$CAAT3'序列结构，也属启动子元件。

(4) 增强子(enhancer)：在结构基因起始点的上游或下游的远端，或内含子中。具有增强该基因转录活性的作用。作用时无方向性，但可随距离增大而作用减弱。

(5) 沉默子(silencer)：与相应的反式因子共同作用时可以阻断增强子和正性反式调控因子的作用，从而降低转录活性。如干扰素 α 基因沉默子位于启动子与增强子之间，具有阻抑转录的作用。

(6) 激素反应元件：已发现的有雌激素反应元件、糖皮质激素反应元件及甲状腺激素(T_3)反应元件等。这些激素与其相应受体结合后，在核内可结合在此类相应的反应元件上，从而诱导或阻抑某些基因的转录。

(7) 其他：有多种与各组织特殊转录作用有关的序列，如肝中的甲胎蛋白(AFP)框、胰岛 β 细胞的胰岛素基因增强子等。可见不同组织或细胞中的各种不同蛋白质的合成都可能存在着其特异的增强子等，以调控相应基因的转录。

反式作用因子　与顺式作用元件结合并相互作用，从而调控基因表达的各种蛋白质因子，统称为反式作用因子。种类很多，新的因子还在不断发现，目前已被鉴定或分离纯化的有数百种，大体上可分为两大类，即①通用转录因子：系结合在 TATA 框附近序列上的一些蛋白质因子，如转录因子 TFⅡA、TFⅡB、TFⅡD 及 TFⅡE 等结合在Ⅱ类基因上，以利于 RNA 聚合酶Ⅱ作用，进行转录调控。②特异转录因子：系结合在特异顺式作用元件上而调控基因转录的各种蛋白质因子。如结合在 GC 框上的刺激蛋白 SP1，结合在 CAT 框上的 CAT 转录因子 CTF-1 等，也可能直接或间接地与 RNA 聚合酶作用而调节转录。其他各种增强子序列也各有特异转录因子与其结合而发挥作用。糖皮质激素诱导金属硫蛋白基因的表达需要糖皮质激素受体和该基因的特异增强子结合；B 淋巴细胞具有和免疫球蛋白基因增强子结合的转录因子，如核因子 NFκB，可与免疫球蛋白的 κ 链基因结合而促进其表达，前 B 淋巴细胞中则缺乏此种核因子，以致不能表达 κ 链基因；第二信使 cAMP 可促进某种核蛋白磷酸化后，使其形成二聚体而结合到DNA中cAMP调节元件(cAMP regulatory element，CRE)序列，调节其基因表达。

已发现各种转录因子在结构上至少有以下两个结构域，各有其特征。

(1) DNA 结合域：能与顺式作用元件特异结合的部位，具有几种类型的结构模体(motif)。①螺旋-转角-螺旋模体(helix-turn-helix motif)：是由两个 α 螺旋通过 β 转角而连接起来的超二级结构，可以伸入 DNA 双螺旋的大沟中与之结合。此种结构不仅在原核细胞的转录因子中广泛存在，真核细胞的八聚体结合蛋白(octamer-binding proteins，OCT-1 及 OCT-2)就有此种结构模体，可与八聚体核苷酸序列 ATTTGCAT 结合。又发现螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix)模体，在免疫球蛋白基因增强子结合蛋白中，两个 α 螺旋之间可被长短不等的肽段分隔开来，成环状。②锌指模体(zinc finger motif)：是在大约 30 个氨基酸残基的序列中有一对半胱氨酸及一对组氨酸，能与一个 Zn^{2+} 形成配位键，整个结构呈指状(图 2)，此结构如以重复单位出现，则形成多个指状结构；也可由 4 个半胱氨酸残基共同嵌合一个 Zn^{2+} 而形成锌指结构。前者广泛存在于各种类固醇激素受体分子中，后者可在刺激蛋白 SP-1 中看到。它们通过 Zn^{2+} 的结合而折叠

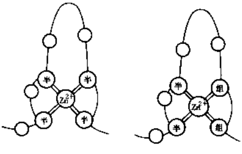


图 2　锌指结构示意

成指状，再与特异 DNA 序列结合。③亮氨酸拉链模体(leucine zipper motif)：存在于 DNA 结合区的 α 螺旋中，每两圈(相隔 7 个氨基酸残基)就出现一个亮氨酸残基，亮氨酸侧链呈疏水性，以致两个 α 螺旋一侧所排列的亮氨酸残基之间可通过疏水作用相互结合而形成一条"拉链"(图 3)，如此形成的双螺旋体可插入 DNA 双螺旋的沟中，并以其 N 端碱性氨基酸残基与 DNA 序列特异结合。哺乳动物的癌基因蛋白质如 FOS、JUN 及 MYC 等均藉此模体与 DNA 特异结合。八聚体结合蛋白 OCT-2 等转录因子中也有此结构模体。

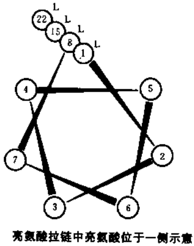


图 3　亮氨酸拉链中亮氨酸位于一侧示意

(2) 转录激活区：在各种蛋白质转录因子中，此区

一般由20—100个氨基酸残基组成。关于其结构特征已发现有3种类型，即①酸性结合区系带有负电荷的α螺旋，其激活转录的活性与其净负电荷量平行。哺乳动物细胞中的激活蛋白AP-1及糖皮质激素受体等蛋白质中均有此型激活区。②富含谷氨酰胺残基区段，在转录因子SP-1、OCT-1、OCT-2及JUN等结构中有此区段。③富含脯氨酸残基区段，如与CAT框结合的CTF家族、AP-2的羧端肽段均有此结构。可能此三型结构代表了三种不同的转录激活模式。

各种蛋白质转录因子在真核细胞中作用时，比原核细胞中更为灵活而复杂。一种调控蛋白质可以与几个序列不同的DNA区段结合；当然，同一DNA序列也可与多种蛋白质因子结合，不仅与同源二聚体蛋白质结合，也可与异源二聚体蛋白质结合。有的蛋白质因子还会通过磷酸化修饰而改变其激活转录的活性，或是多种因子形成不同的组合形式而改变其调控的特异性。由此可见，众多的反式作用因子可以通过多种方式发挥其调控作用的复杂性。

真核细胞中其他基因表达调控方式 除了转录活性的调节以外，在基因表达的其他各个阶段，几乎都存在着多种形式的调控。

(1) 改变转录起始部位的调控：在小鼠肝及唾液腺，均可产生α淀粉酶，但两者的mRNA结构不同，其5′端具有不同的非编码片段，显然是通过不同的转录起始位点而出现的结果，并因此而起始速率也有不同，以致肝中α淀粉酶mRNA远少于唾液腺，影响了基因表达。

(2) 改变转录后剪接位点的调控：一种细胞的外显子会在另一种细胞中成为内含子，以致mRNA出现变种。如不同细胞中的α原肌球蛋白mRNA就有此种情况，以致不同组织可出现不同结构的α原肌球蛋白。

(3) mRNA降解的调控：不同种类的mRNA在细胞内降解速率常相差很大，在激素或其他效应剂作用下，也可改变降解速率而间接调节了基因表达。如乳腺组织的酪蛋白mRNA的半寿期在添加催乳素后可延长20倍，若无催乳素，则48h即可降解掉95%。哺乳类动物成红细胞发育初期，珠蛋白mRNA很少，当分化成网织红细胞时，可选择性保留此种mRNA，其他mRNA则大量降解，从而有利于血红蛋白大量生成。

(4) 翻译起始的调控：血红素在无核网织红细胞中对翻译起始因子eIF-2的调节，是抑制了具有蛋白激酶活性的血红素控制抑制物(HCI)，使eIF-2不再进行磷酸化修饰，故能促进珠蛋白的合成而有利于血红蛋白生成增加。又如胞液中mRNA可与蛋白质结合而影响其参与翻译，而在受精卵中可使此种蛋白质从mRNA释出，使mRNA参与翻译，故卵子一旦受精则迅速发育。

(5) 翻译后加工的调控：翻译产生的新生肽链一般要经过加工、修饰才具有活性，表达其功能。肽酶的剪切方式不同可以产生不同功能的活性肽段产物，因此剪切也可以调控基因表达。如激素前体阿黑皮素原(POMC)是由265个氨基酸残基组成的单条肽链，在垂体前叶剪切加工时主要生成β促脂解素及促肾上腺皮质激素；在垂体中叶则进一步剪切成γ及α促黑素、β内啡肽及促皮质激素样中叶肽，具有不同的功能。其实在蛋白质的分解上甚至也调控了细胞所表达的功能与性状。

感　觉

感觉

感觉(sensation)是指人体通过各种不同的感受器接受信息(称为感觉信号),由传入神经向中枢传递,在中枢内经过信息的整合,形成感觉或知觉(perception)。

感觉是感受器、传导通路和皮质中枢三部分综合活动的结果。这些感觉信息来自外部世界,也来自机体本身,包括体表的、内脏的以及血液和脑脊液等。根据信息的不同来源,感觉系统可以分为三大类:①外感受系统,包括视觉、听觉和皮肤感觉等。②本体感觉系统,包括本体感觉和位置觉等。③内感受系统,包括内脏感觉和内脏痛觉等。并不是所有从感受器始发的信息都可以到达中枢神经的高级部位而引起感觉。例如,肌梭的冲动并不传向中枢的高级部位,但能引起反射。有人把分布在关节、关节囊、韧带及筋膜的各类感受器(感受肢体位置及运动,发放冲动传向中枢高级部位)称为可感知的本体感受器。而认为骨骼肌中和肌腱里的感受器,其冲动传到脊髓后,并不向上到达意识领域。另一方面,从感受器传到中枢的冲动,若无非特异性投射冲动的支持,也常常不引起感觉。因此,不可把感觉性传入冲动机械地认为全部都可引起主观感觉。

感受器 感受器(receptor)是人体感受内、外环境信息的一种换能结构(装置)。它能把各种形式的刺激能量(机械能、热能、光能和化学能)转换为电信号,并以神经冲动的形式经传入神经纤维到达中枢神经系统。感受器的结构形式是多种多样的,简单的可以是感觉神经末梢(如痛觉感受器),或包有结缔组织被囊的神经末梢(如环层小体及触觉小体);也可以是高度分化的感受细胞(如视网膜中的视锥细胞和视杆细胞,内耳的毛细胞和味蕾的味觉细胞等)。感受器按其在人体的分布部位和功能特点可区分为外感受器、内感受器和本体感受器。

外感受器 位于体表的各类感受器,感受外界环境刺激的称为外感受器。分布在皮肤、粘膜、眼和耳等处,接受痛、温、触、压、光、声等刺激。

内感受器 位于内脏和心血管等处,感受内环境刺激的称为内感受器。它们分布在内脏壁内、浆膜、血管壁、胸膜、腹膜等处,接受体内物理性和化学性刺激(压力、化学、温度、渗透压等)。

本体感受器 位于肌、腱、关节和内耳半规管、前庭等处的感受器,主要感受运动和体位变化的刺激。

感觉器官 感觉器官是指机体内的特殊感受器官,如眼、耳等感觉器官,其构造包括感受器及辅助结构(装置)。眼除有光感受器视网膜外,还有屈光系统和眼副器等;耳除声感受器螺旋器外,还有集音和传音装置。大多数感受器包括特殊的细胞器,它们对某些刺激极为敏感,例如光感受器外段中的光敏色素在受到一个光量子照射后会发生立体构型的变化,导致光感受器的兴奋。一种感受器对某种能量形式的刺激反应最灵敏,这种刺激称为该感受器的适宜刺激。但感觉器官并不只是对适宜刺激有反应,例如,所有感觉器官均能为电流所兴奋。此外,大多数感觉器也对突发的压力和化学环境的变化有反应,打击眼部会呈金星便是这种现象的反应。

感受器兴奋 感受器兴奋从广义上讲包括感受器换能,感受器电位,从感受器电位转换为神经脉冲诸过程。感受器换能是指感受器将能识别的刺激能量转换为神经信号,这种转换称为换能。在大多数情况下,换能发生在感受器的某一特化部位。特化可以有许多不同的情形,可能是微绒毛(如在味觉中),也可以是纤毛(嗅觉)。在大多数皮肤、内脏和肌肉的感受器,换能的部位是神经纤维的终端,这些终端可以是游离的、裸露的神经末梢,或埋在特殊的结构中(肌梭)。特化的部位也可以在特殊的细胞内膜或细胞器,如在光感受器中。换能过程的下一步是受体分子的变化转换为感受器膜电位的变化。换能的最终影响是使离子能跨膜流动,使膜去极化,导致膜电位改变,即感受器电位,其机制在原理上与突触电位相似。在感受器下一步就从感受器电位转换为神经脉冲。在以神经末梢为感受器的情况下,感受器电位与突触电位一样以电紧张的方式进行扩布,然后引起动作电位。引起动作电流发生的电位称为发生器电位。对于神经末梢感受器,发生器电位就是感受器电位,但对于特化的感受器来说,发生器电位只是感受器电位传递至神经末梢的那一部分。在感受器兴奋的最后一部,是以电紧张形式传布的感受器电位编码为传入神经纤维中的神经脉冲,再由传入神经传入中枢神经系统。感受器电位、发生器电位都是感受器在刺激作用下而自身产生的,并不是由刺激能量直接转换而成。

感觉强度和刺激强度 刺激强度与感觉强度之间的关系不是简单的刺激强度、频率与感觉之间的关系。当用高于阈刺激的强度刺激感受器时,所产生的感觉强度并不是以直线关系随刺激强度的增强而增加。刺激强度以 10^1、10^2、10^3…递增,感觉则以 1、2、3 的强度递增。

感受器的适应 当一个恒定强度的刺激施加于感受器时,在其感觉传入神经中的脉冲频率随时间将逐渐下降,这一现象称为感受器适应。适应的程度因感受器的类型而不同。适应快的感受器(如触觉感受器)就不能传递持续的信号,但是对刺激的变化却十分敏感,而且所产生的脉冲频率与变化发生的速率直接相关。因此,这类感受器又称瞬变感受器(instantaneous receptor)。它适合于传递快速度化信息的特点,对生命活动很重要,可以用来预测身体在几秒钟或几分钟后

的状态。例如当一个跳水运动员在空中翻转时,耳前庭器官半规管的感受器检测到头开始转动的速度,利用这个信息,就能预测下一个瞬间旋转的角度,调节腿的运动,以维持身体平衡。同样在关节囊中或附近的环层小体有助于检测身体不同部分的运动速度。又如一个人跑步时,来自这些感受器的信息使神经系统能提前预测下一个瞬间脚将处于何处,相应的运动信号将传递到腿的肌肉,对腿的位置作必需的提前校正。另一类感受器则适应很慢,如颈动脉窦压力感受器、肌梭感受器以及痛觉感受器等,称为持续感受器。在刺激很长时间之后,感受器电位以及脉冲频率仍然维持在相当高的水平。这种慢的不完全适应过程对动物的生命活动具有一定的意义。例如肌肉牵张(肌梭受刺激)在持续的姿势调节中起作用;引起痛的感觉往往可能是潜在的伤害性刺激,如果它们的感受器显示明显的适应,在一定程度上会失去警惕的信号。感受器的适应机制各不相同。例如,在眼视杆细胞和视锥细胞的适应是通过改变其包含的视色素的含量来实现的。在环层小体,适应有两种方式:①小体结构是一种粘弹性的结构,当一个变形力突然施加于小体的一侧时,小体中的粘液成分把它直接传递至轴心纤维的相同侧,引起感受器电位。但在几毫秒至几十毫秒之内,小体内的液体重新分配,使液体压力相等,感受器电位即消失。②由于神经纤维本身对刺激的逐渐适应,这可能是由于跨膜离子重新分布的结果,这个过程要慢得多。

眼

眼(eye)或称视器(visual organ),是接受光刺激的感受器,能将光量子的变化转化为神经冲动,再经视神经传向大脑皮质,产生视觉。眼由眼球和眼副器两部分组成。

眼球 眼球具有折光成象和感光换能的作用,由眼球壁和内容物组成(图1)。

眼球壁 由纤维膜、血管膜和视网膜三层构成。

(1) 纤维膜:为眼球壁的最外层,保护眼球,与眼内容物共同维持眼球的形状。前面1/6部分为透明的角膜,后5/6部分为白色不透明的巩膜。角膜自外向内分为5层:①前上皮:为未角化的复层扁平上皮,约5—6层细胞,上皮损伤后修复较快。上皮表面的泪液膜富有糖蛋白和类脂,有保护角膜的作用。②前界膜:为一层透明均质膜,含有胶原原纤维和基质,损伤后不能再生。③固有层:约占角膜厚度的90%,主要由许多与表面平行排列的,并有同等屈光指数的胶原纤维组成。固有层内无血管,质地透明,损伤后易形成不透明的瘢痕。④后界膜:比前界膜薄,但随年龄而增厚,由胶原原纤维组成,为透明均质膜。⑤后上皮:为单层扁平上皮,细胞能合成和分泌蛋白质。后上皮损伤后不能再生,但可依靠邻近的细胞扩展和移行来弥补缺损区。角膜是眼球的第一道屈光递质,保持角膜透明的主要因素为无血管和色素,上皮基部平坦无乳头,固有层内纤维屈光指数一致,基质内含有适量的水分等。角膜的营养由泪液、房水以及周围血管丛等提供。角膜内有丰富的感觉神经末梢(三叉神经的眼神经分支),保证正常的角膜感觉,故对痛觉十分灵敏。角膜除折光作用外,还对眼球起保护作用。巩膜呈乳白色,为致密的胶原纤维结构。前接角膜,后面与视神经硬膜鞘相连。角膜与巩膜交界处为角膜缘,角膜嵌入巩膜内。小梁网及巩膜静脉窦(Schlemm管)等重要组织结构均在此区域。巩膜静脉窦位于小梁网外侧,是引导房水的环形管道。巩膜静脉窦可能通过穿通小管直接与小梁间隙相通,使房水由小梁间隙直接流入巩膜静脉窦。

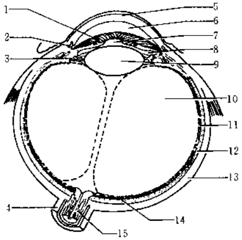


图1 眼球的构造

1. 虹膜 2. 巩膜静脉窦 3. 睫状体 4. 视神经外鞘 5. 角膜 6. 前房 7. 瞳孔 8. 后房 9. 晶状体 10. 玻璃体 11. 视网膜 12. 脉络膜 13. 巩膜 14. 黄斑中央凹 15. 视神经

(2) 血管膜:内含血管和色素,营养眼球和使眼球内部形成暗箱,有利于光色感应。从后向前分为脉络膜、睫状体和虹膜。脉络膜占中膜的后2/3,介于巩膜和视网膜之间,前连睫状体,后方有视神经通过。睫状体是中膜的最肥厚部分,位于巩膜与角膜移行部的内面。后部较平坦,为睫状环;前份有许多突起,称睫状突。由睫状体发出睫状小带与晶状体相连。睫状体内有睫状肌,共有三组平滑肌:纵纤维靠近巩膜,中间为辐射纤维,前内部为环纤维。当视近物时,睫状肌收缩,睫状体移向前内,松弛睫状小带,增加晶状体曲度,起近距离调节作用。当视远物时,睫状肌松弛,睫状体后移,拉紧睫状小带,晶状体曲度减少。虹膜为睫状体向前内方的延续,呈环形,中央有圆形的瞳孔。虹膜内

含有两组平滑肌，环行的瞳孔括约肌，受副交感神经支配，可缩小瞳孔；同时使小梁网和 Schlemm 管扩张，使房水排出速度加快；放射状排列的瞳孔开大肌，受交感神经支配，可扩大瞳孔，产生相反的效应，使房水排出速度降低。疑为青光眼时禁用扩瞳药物。

(3) 视网膜：是感受光的重要结构(见"视觉"条)。

眼球的内容物　包括房水、晶状体和玻璃体，与角膜一样都是透明的，无血管，具有屈光作用，又称为眼的屈光系统。

(1) 房水：为充满眼房的无色透明液体，其成分与脑脊液近似。由睫状体产生，除有折光作用外，还具有营养角膜、晶状体和维持眼内压的作用。房水由睫状体上皮产生后主要自眼球后房经瞳孔到达眼球前房，然后经虹膜角膜角入巩膜静脉窦，最后汇入眼静脉。房水若回流受阻，引起眼内压增高，临床上称青光眼。

(2) 晶状体：为富有弹性的透明体，形如双凸透镜，前面较平坦，后面曲度较大，位于虹膜的后方和玻璃体的前方，以睫状小带与睫状体相连，它不含神经和血管，外包一层弹性膜，称晶状体囊。前表面有一层立方形晶状体上皮，上皮细胞在晶状体赤道部渐变成许多长柱形的晶状体纤维，其周围部称晶状体皮质，中央部称晶状体核。老年人晶状体弹性下降，透明度下降甚至变混浊，称老年性白内障。晶状体具有屈光功能。

(3) 玻璃体：为无色透明的胶状物质，充满于晶状体和视网膜之间，除有折光作用外，尚有支撑视网膜使之与其色素上皮紧贴。玻璃体无血管，其营养来自脉络膜和房水，本身代谢作用极低，脱水后留下的空隙则由房水填充。若玻璃体流失、液化或形成机化条带时，则易导致视网膜剥离。

眼的屈光功能　眼的屈光(refraction)是指外界的物体通过眼的角膜、房水、晶状体和玻璃体等屈光系统而成象在视网膜上。上述结构的折射率不同而组合成一套复合透镜。兹分述如下：①光线从空气进入由角膜及房水组成的单凸透镜时，因空气的折射率与角膜房水的折射率(1.336)相差较大，光线在这里发生的折射较显著。②晶状体的凸度较大，但淹没在房水内，与房水的折射率相差不大，因而在眼内，光线通过时发生的屈光就比空气内小得多。③玻璃体的折射率与房水差不多，因为它的曲率半径大，起的折光作用很小。眼的屈光系统由不同折射率的物质和不同曲率半径的透镜构成复合透镜，其节点、主要的位置与薄透镜不同，于是就成为一个较复杂的透镜组，从眼的平均光学参数已设计出各种简化眼(如 Listing 简化眼和 Gullstrand 简化眼)，把眼的屈光系统简化为具有一定光学常数的光学系统。这些简化眼对于研究屈光系统的成象特性具有重要意义。

眼屈光的调节　在屈光力为 58.6D 的正视眼，无限远的物体(6m 以外)清晰地成象在视网膜上。但要使处于有限距离的物体清晰成象，光学系统必须重新聚焦，这个过程就称为眼屈光的调节。当看近物时(6m 以内)，则从物体上一个点发出的光线不是平行的，而是放散的，这样通过眼屈光系统所成的象是在视网膜之后，于是就要求眼屈光系统的折光能力加强些，在大多数脊椎动物和人类是由改变晶状体的屈光力来实现的。在正常视力者，如果晶状体的屈光力增加 X[D]，最佳聚焦平面就从无限远向内移至离眼睛距离为 1/Xm 处。例如当他想看清楚 30cm 处的书时，屈光力必须增加 1/0.3m = 3.3D。当视线由远移近时称为近调节，反之称为远调节。晶状体屈光力的改变是由睫状肌控制的。睫状肌在睫状体中，前接虹膜根部，后移行于脉络膜。在近调节时，睫状肌收缩，通过睫状小带纤维放松，这样，包围着晶状体的晶状体囊张力降低，晶状体由于其本身的弹性而变凸，使其曲率增加(特别是它的前表面)，焦距变短，而且位置也略向前移，这两者都利于使物体向前移，落在视网膜上。在远调节时，则出现相反的活动，使晶状体变得更扁平。上述调节的反射弧现还没有完全弄清。感受器是视网膜，传入神经是视神经，中枢联系包括外侧膝状体，大脑皮质的枕叶及额叶，由皮质到四叠体上丘及顶盖前区，进入动眼神经核中的 Edinger－Westphal 核(动眼神经副核)，由此发出副交感神经纤维到达睫状肌。当人注视近物时，发生上述调节反射的同时，还出现瞳孔缩小及两眼球向内收，视轴向鼻侧集拢。这种反射性的瞳孔缩小称近反射。两眼球内直肌反射性的收缩称辐辏反射。这两种反射的反射弧与屈光调节的反射弧大致相同，但近反射的效应器是瞳孔括约肌，辐辏反射的效应器是内直肌。晶状体的弹性随年龄而下降，因此调节能力也逐渐下降。近点逐渐变远称老视眼。10 岁的儿童平均能调节 10D，近点约为 7—8cm；50 岁时降至 2D，70 岁时仅为 0.5D，近点变远可增大到 83.3cm 左右。因此老年人需佩戴凸透镜(老花镜)以看清近物体。老视眼通常在 45 岁左右发生。

(1) 眼的屈光异常：有各种不同的屈光异常，最常见的是近视和远视。近视是在看 6m 以外的物体，物象成在视网膜之前。它是由于眼球前后径太长或是屈光系统的折光力太强所造成，因此必须佩戴凹透镜以减小屈光力。远视时则在看 6m 以外的物体时，物象在视网膜之后，它是由于眼球前后径太短或屈光系统中折光力太弱所引起；近点距离较正常人为大，因此需佩戴凸透镜。还有一种异常是由于屈光系统中(主要是角膜的折光面)不同方向的折光能力不一致。从物体一个点发出的平行光线进入眼内，通过屈光系统后，不能成一个圆的点，而成为椭圆形或棒形，因而出现变形和不清楚，称为散光。散光要用适当的柱形镜来矫正。

(2) 眼的光学缺陷：眼也可以有明显的光学缺陷：

如有球面象差，使象模糊；同样还可以存在色差，要聚焦于一物体的红色部分所需进行的调节比对绿色部分更大，因此在同样的距离，蓝色物体看起来要比红色物体更远一些。此外，晶状体和玻璃体的蛋白质和大分子物质会引起杂散光。甚至在正常眼睛，在玻璃体中也会有云雾区；如果对白墙，会看到形状不规则的灰色小颗粒，而在眼球运动时，这些颗粒就像飞蚊掠过眼前。老年人的晶状体还可因水分丧失而变得不透明(白内障)，可用摘除晶状体术而恢复视觉，但需佩戴眼镜(对远距视觉约为 + 13D)，或置入人工晶状体。

眼副器 除眼球外肌专司眼球运动，以保证双眼单视功能外，其余的眼副器都有保护眼球的功能。眼副器包括：眼眶眶筋膜、眼睑、结膜、泪器和眼球外肌(图 2)。

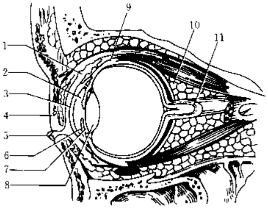


图2 眶矢状切面

1. 结膜囊 2. 前房 3. 角膜 4. 上睑
5. 睑裂 6. 虹膜 7. 后房 8. 晶状体
9. 巩膜 10. 眶脂体 11. 视神经外鞘

眼眶 是容纳视器的腔，呈四边锥体形，尖端向后内，底边向前外；内侧壁很薄与鼻腔、鼻旁窦相接近；外侧壁最为坚固，但其前缘向后退缩，使眼球的侧面暴露，易受外伤影响。眶顶为额骨的眶板所组成，其上方与额窦及颅前窝隔开，眶底主要由上颌骨组成，上颌窦即位于眶底的下面。眶缘周围厚度增加，组织坚牢，对于眼球的保护起重要作用。

结膜 为一层薄而透明的粘膜，按其所在部位可分三部，紧贴于睑板后面的称睑结膜，覆盖于眼球前面的称球结膜，在角膜缘处移行于角膜上皮。位于睑结膜和球结膜之间称结膜穹窿，有结膜上穹和下穹，结膜上穹较深。

泪器 包括分泌泪液的泪腺和排泄泪液的泪道。

泪腺位于眼眶上壁外侧的泪腺窝内，有 10—20 条排泄小管开口于结膜上穹，泪液借瞬眼活动涂抹于眼球表面，多余部分流向内眦，经泪道内上、下泪点进入上、下泪小管，泪囊，鼻泪管而排入下鼻道。泪液除湿润眼球外，还有清洁和杀菌作用。泪液含有溶菌酶，保护角膜免受细菌感染。

眼球外肌 包括运动眼球的肌和运动眼睑的上睑提肌。运动眼球的肌共 6 块，即上、下、内、外 4 块直肌和上、下两块斜肌。全部直肌均起于眶尖的总腱环，止于角巩膜缘的稍后方巩膜上。上、下、内、外 4 块直肌，其主要作用分别使瞳孔向上转、下转、内转、外转。上斜肌起自总腱环的内上侧，至眶内上缘处，移行为细腱，穿过附于眶壁的滑车，然后转折向后外，止于眼球的后外上方，收缩时使瞳孔转向下外方。下斜肌起自眶下壁的前内侧部，止于眼球下面的后外方，使瞳孔转向上外方。上睑提肌起自总腱环，止于上睑，功能是提上睑(睁眼)。

眼球运动 在视觉中眼球运动起着重要的作用。眼能向左、右两侧偏转各达 60°，上下各达 40°，用以改变视线。不仅如此，当眼球运动时，像在视网膜上的位移，对于正常的视知觉来说是很重要的。这种运动是由 6 块眼球外肌起作用。上斜肌和外直肌分别受滑车神经和外展神经支配，而动眼神经则支配其余的眼球外肌。这些肌肉能按完全不同的程序协调动作，实现各种眼球运动。眼球运动有三类基本形式：①共扼运动：即双眼同时以相同方式运动，从而不致产生复视。②分离运动：即注视近、远物时两眼的会聚或辐散运动。③在稳态注视过程中的运动。以上三类眼球运动是反射性的，感受器均为视网膜，均由视神经传入中枢神经系统。另一种重要的眼球反射运动是与头的运动相联系的，其感受器为内耳前庭感受器，是一种不自主的眼球快速运动，常见眼球左右摆动，称为眼球震颤。眼球还有通过大脑皮质额叶眼区及中脑、脑桥等各有关神经核控制的随意运动。

眼的血管 包括动脉和静脉。动脉主要来源于眼动脉，经视神经管入眶，分支至眼球和眼副器。眼球的血液供应可分为两个独立的系统，即视网膜血管系和睫状血管系。两系之间仅有不显著的毛细血管吻合。

视网膜血管系 视网膜中央动脉是眼动脉在眶内的重要分支，它穿入视神经后，至视神经盘处先分出上、下两主支，然后每支再分成颞侧支和鼻侧支，即视网膜颞侧上、下和鼻侧上、下小动脉。这些小动脉又反覆分支营养视网膜和视神经起始部。视网膜中央静脉在视网膜的属支，大致与动脉相当，向视神经盘的中心集中，伴随视网膜中央动脉穿过视神经盘、视神经面达眼球后方，注入眼上静脉或海绵窦。

睫状血管系 除视网膜内层以外，眼球的其余部分均由睫状血管系供应。其动脉也都是眼动脉的分支，包括睫后短、睫后长和睫前动脉。静脉包括涡静脉和睫前静脉。涡静脉为 4 条。两条上涡静脉注入眼上静脉，经眶上裂注入海绵窦。两条下涡静脉注入眼下静脉。眼下静脉一支汇入眼上静脉，另一支经眶下裂注入翼丛。

视觉

视觉(vision)是指光刺激(波长为380—760nm的电磁波)作用于视觉感受器视网膜,转化为神经冲动,经视觉传导路抵达大脑皮质视觉中枢,引起的感觉。它包括辨别光的强弱、物体或符号的形状、大小,辨别颜色感觉和空间部位。视觉是人类最为重要的感觉,它除了辨认环境中的事物变化外,还可通过文字、图片获得远方或过去的信息。

视网膜　视网膜(retina)是视觉系统的重要结构,视网膜内的神经元及其复杂的突触联系则是视觉系统复杂功能的结构基础之一。视网膜为眼球壁的内膜,分为视网膜盲部和视部。盲部贴附于虹膜和睫状体的内面,又称视网膜虹膜部和视网膜睫状体部,无神经成分,不感光。视网膜视部常简称为视网膜,为一层柔软而透明的薄膜,紧贴在脉络膜的内面,有神经成分,有感光作用。视网膜视部前达锯齿缘与盲部相接,后连视神经。它又可分为内、外两部。外部为色素部,紧贴脉络膜;内部为神经部。视网膜剥离即神经部从色素部上分离,可造成视觉减退或消失。

视网膜分层结构　视网膜由中枢神经系统发育而来,它在神经细胞和神经纤维的组成层次方面,与大脑皮质的构筑相似。视网膜厚度约为0.4mm,但视盘边缘厚达0.5mm,中央凹最薄,约为0.1mm,至锯齿缘为0.15mm。

视网膜神经组织高度分化,从外至内分3个核层:外核层、内核层和节细胞层。从功能上,神经元分三类:一类是感光神经元,即视细胞,位于外核层;另一类为联络神经元,包括双极细胞、水平细胞和无长突细胞,位于内核层;第三类节细胞为投射神经元。外核层与内核层之间及内核层与节细胞层之间是由神经元的突起构成的内网层和外网层(图1)。

视网膜的细胞　视网膜具有多种细胞组成。

(1) 色素上皮细胞:为单层矮六角棱柱状细胞。上皮基部和脉络膜紧密连接,其顶部伸出许多长的突起,分隔视杆和视锥细胞。顶部胞质含有许多椭圆或圆形的黑色素颗粒,它由粗面内质网产生,经高尔基复合体转运至胞质顶部。色素上皮有吸收光和保护视细胞免受强光刺激的作用。色素上皮还有传递营养物质、贮存维生素A以及吞噬作用等(图2)。

(2) 视细胞:又名感光细胞,分视杆细胞和视锥细胞。人视网膜有视杆细胞约1亿2千万个,对弱光刺激敏感;视锥细胞约6百万个,对强光和颜色刺激敏感。视锥细胞主要集中在黄斑中央凹,在中央凹中心部视锥细胞密度为150 000个/mm^2,向两侧迅速降至4 000—5 000个/mm^2,并保持在这一水平。视杆细胞由中央凹边缘向外周增多,多分布在视网膜的周围部,其密度则在偏离中央凹6mm处最高,为150 000个/mm^2,之后逐渐下降,至视网膜周围部降至30 000—40 000个/mm^2。在视神经盘处,均无视锥细胞和视杆细胞,形成盲点。

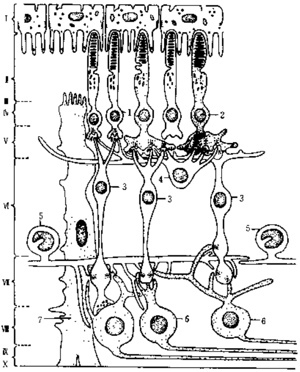


图1　视网膜分层

1. 视杆细胞　2. 视锥细胞　3. 双极细胞　4. 水平细胞　5. 无长突细胞　6. 节细胞　7. 放射状胶质细胞(Müller细胞)　Ⅰ:色素上皮层　Ⅱ:视杆视锥层　Ⅲ:外界膜　Ⅳ:外核层　Ⅴ:外网层　Ⅵ:内核层　Ⅶ:内网层　Ⅷ:节细胞层　Ⅸ:神经纤维层　Ⅹ:内界膜

视细胞都有内、外突起及细胞体。外突为感光突,即视杆与视锥;内突即轴突;细胞体形成外核层(图3)。视杆细胞的外突细长,故命视杆,可分为外节和内节。外节呈圆柱体,折光力强,电镜下其表面包有一层细胞膜,内有许多平行排列的圆形膜盘。每个膜盘的直径约2μm,厚14nm。膜盘由外节基部的一侧细胞膜向内折叠形成。膜盘的膜上含有吸收光线的化学物质,即视紫红质。视杆的内节细胞质丰富,折光力弱。内、外节借连接纤毛相连。内节能合成蛋白质,并通过连接纤毛输送到外节,作为膜盘更新的原料。视锥细胞的结构与视杆细胞基本相似,其外突呈圆锥形,故命视锥;也分外节和内节,外节膜盘在底部较大,顶部渐小;膜盘含有感光的视紫蓝质。

(3) 双极细胞:为视网膜的中间神经元,细胞体位于内核层的中部。双极细胞与视网膜感光细胞和神经节细胞之间的联系方式有很大差别。在视网膜中央凹,双极细胞只联络1个视锥细胞和1个节细胞,构成

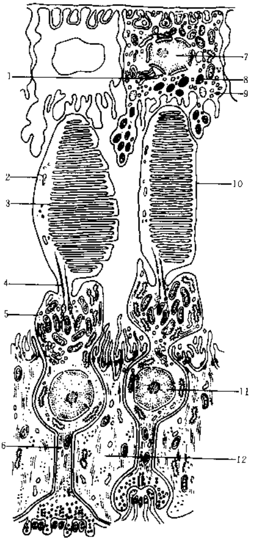


图 2 色素上皮细胞与视细胞超微结构模式图

1. 高尔基复合体 2. 视锥细胞 3. 外节 4. 连接纤毛 5. 内节 6. 内突 7. 色素上皮 8. 黑素颗粒 9. 吞噬小体 10. 视杆细胞 11. 视杆细胞核 12. 放射状胶质细胞(Müller 细胞)

1 对 1 的视觉传导路,故视觉特别敏锐精确;但在视网膜周围部,1 个双极细胞可与多个视锥细胞和更多的视杆细胞相联系。并将信息传递给节细胞。

(4) 节细胞:为多极神经元,1 个节细胞可与 1 个双极细胞联系,也可与各型双极细胞和无长突细胞相联系。节细胞的轴突集成视神经纤维,在眼球后方形成视神经盘,穿出巩膜为视神经。视细胞与节细胞数量之比约为 130:1。

(5) 水平细胞:为多极神经元,胞体位于内核层的浅部,向外伸出几个短小树突和 1 条呈水平走向的细长轴突。树突和轴突均位于外网层内。水平细胞属横向联络神经元(图 1)。

(6) 无长突细胞:因无长的轴突而命名,细胞体位于内核层的深部。由胞体发出的许多粗树突,伸向内网层,与各型双极细胞和节细胞构成突触,也属于横向联络神经元(图 1)。

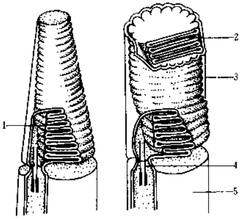


图 3 视细胞外节超微结构模式图

1. 视锥细胞外节膜盘 2. 视杆细胞外节膜盘 3. 外节 4. 连接纤毛 5. 内节

(7) Müller 细胞:为视网膜内特有的胶质细胞,呈放射状胶质细胞,因其细长如纤维,故又称 Müller 纤维。它伸展于内、外界膜之间,细胞体狭长,胞核位于内核层。由胞体发出细长突起,其末端彼此连接构成内、外界膜。它具有支持、营养和代谢功能,还有隔离和绝缘的作用(图 1)。

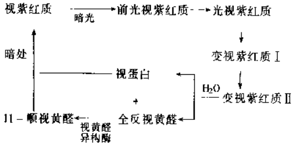
综上所述,视网膜中有 3 个细胞核层(外核层、内核层和节细胞层)及 2 个突触联系区(内网层、外网层)。视细胞、双极细胞和水平细胞在外网层内彼此形成突触;双极细胞、无长突细胞和节细胞在内网层相互联系构成突触。从神经细胞间联系和信息传递来看,视网膜细胞之间具有复杂的纵向联系和横向的突触联系。并构成视网膜神经元间的局部回路,对视觉信息起调节和整合作用。

视网膜的感光功能　视网膜能感受光刺激,但两种感光细胞在功能上有所不同,感光物质遇光时产生光化学反应是视网膜感光过程的重要物质基础。

二元(明视觉和暗视觉)视觉学说:有些动物的视网膜只有一种感光细胞,如蝙蝠和猫头鹰的视网膜只有视杆细胞,不能辨别色觉,但对弱光较敏感,因而适宜于夜间活动。而另一些动物如鸡的视网膜主要是视锥细胞,对强光较敏感,只能在日间活动,但可能有色觉。人类视网膜则两种细胞均具备。当人在夜间或暗处进行活动时,主要靠视杆细胞起作用,此时可能看到物体,而对微细结构辨别不清,这就叫暗视觉(scotopic vision)。当人在白天或亮处活动时,靠视锥细胞起作用,不仅能看到物体,而且对物体形态结构和颜色都能辨别清楚,这就称为明视觉(photopic vision)。在中等光强范围,两种感光细胞的活动兼而有之,这就是所谓二元视觉学说。

视杆细胞的光能信息转换　视杆细胞外节中圆盘接受光子而导致质膜阳离子通道关闭，发生超极化、膜电位改变的过程，称为光能信息转换。

（1）视紫红质的光反应循环：视杆细胞外节中堆叠着上千板膜性圆盘，膜中富含视紫红质(rhodopsin)，属感光蛋白质，由11－顺视黄醛结合在视蛋白上组成。视蛋白是由348个氨基酸残基联接而形成的单链糖蛋白，N端在膜内侧，C端在膜外侧，中段有7段α螺旋依次7次贯穿于圆盘的脂双层中，其第7α螺旋段的第296位赖氨酸残基则连接上11－顺视黄醛。光照射时，视紫红质吸收光子，其11－顺视黄醛发生光异构，转变为全反视黄醛。随着视黄醛异构，激发视蛋白构象改变，视紫红质迅速经一系列褪色中间体转变为变视紫红质Ⅱ(metarhodopsin Ⅱ)。转变过程大致如下。



变视紫红质Ⅱ在生理条件下易水解释出全反视黄醛，后者经视网膜视黄醛异构酶催化，可再生为11－顺视黄醛，在暗处可与视蛋白重新结合形成视紫红质，完成光反应循环。

（2）变视紫红质Ⅱ对cGMP磷酸二酯酶的激活：激活过程中须经特殊的鸟苷酸结合蛋白，即转导蛋白(transdusin)转导信息，简称G_t蛋白。G_t蛋白由T_α、T_β及T_γ三亚基组成。其中T_α亚基与GTP结合时即具有激活cGMP磷酸二酯酶的作用，使cGMP水解为5′－GMP；但T_α亚基又具有GTP酶活性，能及时水解结合的GTP，成为GDP而失去活性，而不致过度作用。在暗处，T_α亚基几乎均与GDP结合而无活性，故能使杆细胞外节中cGMP处于较高水平。当杆细胞接受光照，圆盘上产生变视紫红质Ⅱ，释出全反视黄醛，变构的视蛋白再经视紫红质激酶催化而形成磷酸化视蛋白，即可与T_α－GDP复合体结合，使G_t蛋白中的T_β及T_γ亚基游离出来，同时T_α亚基构象变化，对GDP亲和力下降，对GTP亲和力升高，从而进行GDP－GTP交换，生成磷酸化视蛋白－T_α－GTP三联体，并很快分解，释出视蛋白，脱去无机磷，生成有激活磷酸二酯酶作用的T_α－GTP复合物。已知1分子视紫红质光照转变为变视紫红质Ⅱ时约可生成500分子T_α－GTP复合物，实际上使光照时光子的作用放大了几百倍。

cGMP磷酸二酯酶也由P_α、P_β及P_γ三亚基组成，P_α－P_β二聚体是其活性部分，P_γ亚基则有抑制酶活性的作用。由G_t生成的T_α－GTP可与P_γ亚基结合，从而消除P_γ的抑制作用，故可使磷酸二酯酶活性显著升高，每分子酶在1s内即可使数百分子的cGMP水解，使杆细胞外节中cGMP水平迅速下降。但由于T_α亚基的GTP酶活性，又可使T_α－GTP－P_γ三联体中GTP水解为GDP，形成的T_α－GDP对P_γ亚基的亲和力下降，释出的P_γ亚基可再结合到磷酸二酯酶的$P_\alpha P_\beta$亚基上，降低其酶活性，外节中cGMP又可逐渐恢复暗处水平。

（3）环鸟苷酸对阳离子通道的作用：已知cGMP有激活蛋白激酶G而促进某些蛋白质进行磷酸化修饰的作用。因此有人认为关闭型阳离子通道蛋白在ATP供能时，通过蛋白激酶G的催化，修饰成开放型的磷酸化阳离子通道蛋白，从而加速了外节质膜上Ca^{2+}及Na^+的转运，使细胞外Ca^{2+}及Na^+不断流入杆细胞内。质膜上存在的Na^+－Ca^{2+}交换体系却因膜外Na^+高而仍可与膜内Ca^{2+}进行交换，虽然通过Na^+，K^+－ATP酶可以不断地向细胞外泵出Na^+，仍可使杆细胞膜维持于去极化状态(膜电位约－40mV)。光照时，由于视紫红质的光异构作用，磷酸二酯酶活性升高，降低了细胞内的cGMP水平，导致外节质膜上阳离子通道关闭，Ca^{2+}、Na^+内流受阻，细胞内Na^+降低，出现超极化现象(膜电位约－80mV)，可发放神经冲动，这是最终导致视神经兴奋的分子基础。

通过视网膜上光能信息放大转换而传递的过程十分灵敏：一个光子照射，可在100ms的短时间内诱发视杆细胞膜电位的明显改变，人眼视网膜视杆细胞可以觉察出5个光子的改变。

视锥细胞也含有特殊的感光色素，称为视紫蓝质。根据多种动物视锥细胞感光色素的研究，认为它们也是视黄醛和视蛋白的结合物。

颜色视觉　颜色视觉是人类对不同波长的光刺激发生反应的一种形式，是通过视觉系统的整体分析功能来完成，它属于主观感觉。视网膜中存在着分别对红、绿和蓝的光线特别敏感的三种视锥细胞或相应的感光色素。由于红、绿、蓝三种色光作适当混合可以引起光谱上任何颜色的感觉，因此认为视锥细胞与色觉有关。

目前已知大多数脊椎动物具有三种不同的视锥细胞感光色素，各存在于不同的视锥细胞中，三种视锥色素都含有同样的11－顺视黄醛，只是视蛋白的分子结构稍有不同。这种微小差异决定了与它结合在一起的视黄醛分子对不同波长光线的敏感性。颜色视觉是一种复杂的物理－心理现象，颜色的不同，主要是不同波长的光线作用于视网膜后在人脑引起的主观印象。人眼一般可在光谱上区分出红、橙、黄、绿、青、蓝、紫等七种主要颜色，每种颜色都与一定波长的光线相对应，人眼在光谱上可区分约150种色泽，说明波长长度只要有3—5nm的增减，就可被视觉系统分辨为不同的颜色。目前对于这个现象的解释是认为任何一种单色光也是通过三种视锥的不同强度的反应的组合，在视锥

一级细胞被接受，组合可以多种多样，形成辨别多种色泽的基础。在此一级视锥细胞接受不同光色，产生不同大小的超极化型电变化进行编码，但到了水平细胞或其他级细胞（包括中枢某些神经元），信息又进行重新编码，最终产生颜色视觉。此也即色觉三元学说（trichromatic theory）。

色盲和色弱　人对三原色中的一种或两种缺乏辨别能力，就称为色盲。对红色缺乏辨别能力的，称为第一原色盲；对绿色缺乏辨别能力的，称为第二原色盲；对蓝色缺乏辨别能力的，称为第三原色盲。其中以第一、二两种较多见。也有对红绿两种颜色都缺乏辨别能力的，称为单色觉。实际上这种人就是全色盲，因为他看东西只是依据一种颜色的深浅、光亮度来表达正常人所看到的颜色。还有极少数人全部靠杆状细胞来辨别物体，在理论上这种人才能称为全色盲。色盲的人所看到的物体的颜色，与正常人是不同的。例如红色盲的人除了认红为黑外，对于由红－绿刺激而出现的黄色觉也是异常的，可能认为是暗绿色。因为缺黄色觉，也将影响到由黄－蓝刺激而出现的白色觉，可能将其认为青色（或淡青色）。绿色盲的人就更明显了，他不仅对绿色本身缺乏识别能力，而且对绿与红之间、绿与蓝之间的颜色均不能严格判别，若叫这种人识别由淡黄与浅绿和青色细点所组成的字或图形，他可能将6看成8字。色盲的程度个人也不一样。若一个人对红色辨别能力比正常人弱而不是完全看不出，就称为红色弱。同样也有绿色弱。色盲和色弱除极少数人是由于视网膜发生病变外，绝大多数人是由先天性的遗传所致，患者中以男性为多。

视觉传导路　视觉传导路起自视网膜，视网膜内有接受明暗与颜色刺激的感觉上皮细胞，即视锥细胞和视杆细胞。相当于真正的第一级神经元是视网膜内的双极细胞，其周围突与视锥和视杆细胞形成突触，中枢突与第二级神经元——节细胞形成突触。在视网膜黄斑的中央凹处，视锥细胞、双极细胞和节细胞在联系方式上是1:1:1。这表明在中央凹处视觉敏感度最高。节细胞的轴突行于视网膜的最内层，会聚于视神经盘处（此处无感光细胞，称为生理盲点），穿过巩膜的筛板，成为视神经。视神经经视神经管入颅，左右视神经相连，在脑底形成视交叉，由视交叉向后延伸为视束。视束向背方环绕下丘脑和大脑脚，大部分纤维止于外侧膝状体，小部分纤维经上丘臂止于上丘和顶盖前区。节细胞的纤维经过视交叉时，只有部分纤维进行交叉。来自视网膜颞侧半的纤维不交叉，进入同侧的视束；来自鼻侧半纤维在视交叉中交叉，参与对侧视束的组成。如此，每侧视束携带两侧视野传来的信息。由外侧膝状体细胞发出纤维，行经内囊的豆状核后部，形成视辐射，投射到枕叶距状沟两侧的皮质（17区，纹状皮质）。视辐射的纤维并非全部直行向后到达皮质。视辐射背侧部的纤维是直行向后的，其腹侧部的纤维先是行向前下方，至颞叶，然后紧贴侧脑室的外侧壁后行，进入视觉皮质。因此颞叶的病变，可以侵犯视辐射，从而引起视野的缺损。

在视觉传导路上，自视网膜经外侧膝状体到距状沟两侧的皮质，具有严格的点对点的空间定位排列关系，这种定位关系在诊断上有重要意义。概括地讲，来自视网膜上象限（代表视野的下半）的纤维，止于外侧膝状体的内侧半，此半发出的纤维经视辐射的上部投至距状沟上唇的皮质。视网膜下象限（代表视野的上半）的纤维，经外侧膝状体的外侧半和视辐射的下部投至距状沟下唇的皮质，传导来自黄斑处的纤维，占据距状沟两侧皮质的后1/3，代表视网膜周边部者，依次占据黄斑代表区的前方。

视觉传导路不同部位的损伤，视野也表现不同的改变。如一侧视神经损伤，则出现同侧眼视野全盲。一侧视交叉外侧受损伤（如颅内动脉瘤压迫），出现患侧鼻侧视野偏盲。视交叉中部受损伤（如垂体瘤压迫）出现双眼颞侧视野偏盲。一侧视束或外侧膝状体受损，出现双侧视野的同向偏盲。视辐射背侧或距状沟上唇皮质损伤，出现双侧视野同向下象限偏盲（图4）。

瞳孔对光反射　当环境中照明度突然加强到一定程度时，瞳孔反射性缩小；反之则扩大。这种随着照射视网膜的光线而出现的瞳孔变动，称为瞳孔对光反射。瞳孔对光反射有以下特点：①双侧性效应。②反射的潜伏期长约0.5s。③有适应现象。瞳孔对光反射的反射弧是通过中脑水平的，因此临床上通过检查这一反射可推知中脑有无损伤或中枢神经系统的一般情况（如麻醉程度的深浅）等。瞳孔对光反射的反射弧主要如下：①感受器为视网膜。②视网膜的神经节细胞的轴突，形成视神经及视束经中脑四叠体上丘臂到达顶盖前区。③顶盖前区（复合体）中第二级神经元的轴突，一部分经后连合交叉到对侧的动眼神经副核，一部分到本侧的动眼神经副核。④此核中的缩瞳孔节前神经元再发出纤维沿动眼神经到睫状神经节换神经元。⑤节后神经元的轴突形成睫状短神经支配虹膜的瞳孔括约肌。

视觉通路中的神经回路　所有感觉系统都含有由中枢至周围的“远心”纤维，构成“返回”的通路。许多作者报告视神经中含有传出纤维，视神经的传出纤维到达视网膜并和无长突细胞、节细胞形成轴－体突触，控制这些细胞活动。经检查证明了视神经传出纤维有不同起源，计有外侧膝状体、上丘及丘脑下部等。在人的视网膜存在有视网膜－中脑顶盖－峡视核三者之间的局部回路，成为实现视觉系统反馈调节的结构基础。目前认为到达视网膜的传出纤维主要对视网膜的中间神经元起着突触前抑制作用，从而实现对视觉传入通路敏感性的调节。

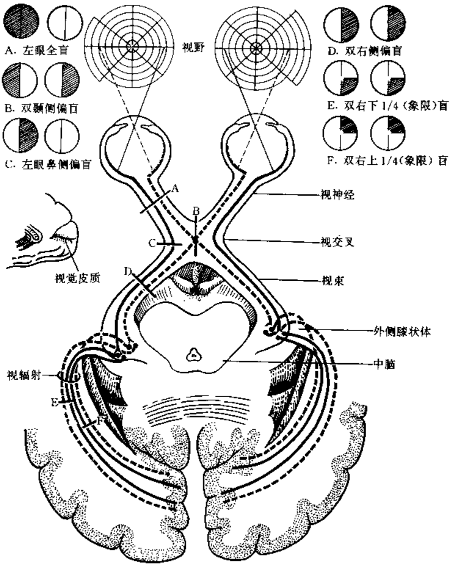


图4 视觉传导路

视敏度　视敏度(visual acuity)或视力是指眼辨别物体微细结构的最大能力。视敏度一般是指视网膜中央凹在亮光下的视敏度。视网膜上物象的大小常不以其绝对数字来表示，而是用视角来表示。视角是指由被看的物体的两端(或物体上的两点)向眼折光系统的焦点(N)所连成的两线之间的夹角。视角愈大，表示物体上两点间的距离愈大，才能分辨物体的微细结构。当视角小到一定程度时，视网膜上的象就无法辨别出两个点，看上去好像只有一个点。正常人视角约为一分时(1/60度角)可辨出是两点。这时在视网膜上两点的象距约为4.4μm，而中央凹处视锥细胞的直径仅为2.5—4.0μm，因而物象的两个点刺激到两个间隔的细胞，即中间有一个未受刺激的细胞。由于这里的视锥细胞各有一条专一的传入神经纤维，因而兴奋传入中枢后，在中枢内有分区或空间排列的两个投射点，故可检出是两点。目前依此作为制定视力图的依据。Landolt环是一种常用的测定方法。这是一种带缺口的环，缺口的尺寸与环形的粗细相同，为环内径的1/3。视力图的检测距离和字的大小都是经过精确设计的，此图一般挂在5m处(有的挂在6m处)，缺口两点在6/6处所形成的视角表示1分角。注有6/12的一行，若被试者站在12m的地方，视角亦为1分角，而被试者仅能在6m处才能分辨此图的缺口，则其视力仅为0.5，依此类推。

视野　单眼固定地注视前方一点不动，这时该眼所能看到的范围称为视野。视野的最大界限应以它和视轴(单眼注视外界某一点时，此点的象正好在视网膜黄斑中央凹处，连接这两点的假想线即为视轴)所夹角的大小来表示。在同一光照条件下，用不同颜色的目标物测得的视野大小不一样。白色视野最大，其次为黄、蓝色，再次为红色，而以绿色视野为最小。由于面部结构阻挡视线，也影响视野的形状。一般人颞侧视野大而鼻侧视野小。检查视野可以了解视网膜的普遍感光能力，可借以发现较大范围的视网膜病变。某部

分视网膜、视神经或视传导路径的病变可出现特殊的视野缺损，在诊断上具有意义。

暗适应和明适应　当人从亮处突然进入暗处时，起初对暗处的任何物体几乎都看不见，但经过一段时间后，能逐渐看见暗室内的物体，这个现象称为暗适应。暗适应实际上是在暗光下人眼对光的敏感性逐渐升高的过程。在进入暗处的最初几分钟，视锥细胞的阈值很高，此时视杆细胞的阈值仍比视锥细胞的阈值高，约在5—10min内，阈值下降到一相对稳定阶段，之后又重新开始下降，约在半小时后达到完全适应状态，之后阈值将不随时间而变化。在整个过程中，阈值变化超过1 000倍。从稳定阶段到又重新下降为阈值变化的转折点。转折之后的阈值变化经证明表示为视杆细胞敏感度的复原。这转折点也表示视网膜从视锥细胞活动过渡到视杆细胞。人在暗处视物时，视杆细胞中既有视紫红质的分解，又有它的合成。但在暗处视紫红质的合成超过分解。

与暗适应相反的过程谓之明适应。当从暗处走向明处时，敏感度降低。但明适应的进程要快得多，通常在几秒钟内敏感度就逐渐恒定。当亮度差别很大时，最初的瞬间敏感度骤然降低，暂时变盲，然后敏感度逐渐回复到与该环境相应的水平。

双眼视觉　人和较高级的猿类的两眼生在面部的前面，看物时两眼同时看一个物体，左右两眼的视野有大部(或一部分)彼此重叠，这称为双眼视觉。而鸟类及马等，两眼生在头的两侧，看物时左、右眼视野不重叠，称为单眼视觉。双眼视觉的优点是视野比单眼的大，立体感强，有利于判断物体距眼的远近和物体的大小。双眼视觉可使同一物体的物象分别落在左、右两眼的视网膜上，但两象并非完全相同。在注视一个物体时，物象除同时落在两眼视网膜的中央凹处(为相称点)外，也落在两眼视网膜的其他区域。若物体在人的前右方，则在左眼视网膜上物象的位置偏于颞侧，而在右眼视网膜上物象的位置偏于鼻侧，这两个部位是功能上的"相称点"。如物象不在两眼的"相称点"上，则可能产生复视(即显重影)。两眼视网膜上的"相称点"同时受到刺激时，经中枢分析成为一个物体。相称点的建立是后天学习得来的，是可以改变的。如一个斜视的人，经手术将其斜视矫正后，起初有复视，经一定阶段后复视即可自行校正。

视网膜电图　视网膜电图(electroretinogram, ERG)是在视网膜受到光线照射时，其内的有关神经细胞即产生电位变化，通过记录装置可以记录到的视网膜的生物电现象。把记录电极置于角膜上(或玻璃体内)，参考电极置于眼球后或更远的位置，可以记录到视网膜对光的综合电反应——视网膜电图。图5显示一个典型的ERG波形，在光刺激后首先是一个角膜负波(a波)，持续不到0.1s，这个波的潜伏期很短(约0.5ms)，紧接着之后是一个正波(b波)，c波是一个缓慢上升的慢正波。在散光后呈现激光反应(d波)。这些波形的幅度随光强而增大，尤以b波最有规律。在一般情况下，ERG反映的是视网膜整体的活动，而并非仅有视网

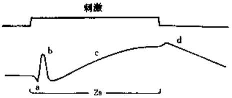


图5　人视网膜电图

膜直接受光照射的局部区域所产生，由眼睛光学递质(角膜、晶状体等)和脉络膜所产生的眼内的杂散光起着重要的作用，当光点仅照射盲点时，ERG的幅度并不比同样光点照射视网膜的其他区域所引起的更小。此时，ERG主要是由于杂散光照射视网膜的其他区域所引起的。ERG与神经节细胞的活动无关。ERG的b波是反映视网膜总体功能的良好指标，长期以来被用以研究视网膜的功能特性。ERG在临床上有一定的应用价值，目前主要作为诊断工具，也用于跟踪疾病的进程及预后。许多视网膜病变都会引起ERG变化，例如视网膜色素变性、糖尿病性视网膜炎，ERG都会有变化。

耳

耳(ear)或前庭蜗器(vestibulocochlear organ)包括位觉器和听器。这两种特殊感觉器官的功能虽然不同，但结构上关系密切，难以分开。前庭蜗器由外耳、中耳和内耳三部分组成。外耳和中耳是收集和传导声波的部分。内耳为感受声波和位觉刺激的感受器所在部位，具有听觉和位觉的功能。

外耳　外耳包括耳郭、外耳道和鼓膜三部分。

耳郭　耳郭是收集声波的装置，大部分以弹性软骨为支架，覆以皮肤。皮下组织较少而紧密，富有血管神经。耳郭下端的下垂部分，无软骨，仅由皮肤、结缔组织和脂肪构成，称为耳垂，为临床常用的采血部位。因耳郭皮肤缺乏皮下组织，直接与软骨膜紧密连接，皮肤损伤感染，易使软骨膜受累。

外耳道　外耳道是外耳门向内延伸至鼓膜的弯曲管道，可把耳郭收集的声波传至鼓膜。外耳道外1/3为软骨部，故作外耳道检查时，可将耳郭向后上方牵拉而拉直外耳道(成人)，观察鼓膜；内2/3为骨部，位于颞骨内。成人外耳道长约25mm。婴幼儿外耳道的软骨部和骨部发育未完全，故较短而狭窄，其鼓膜位置较水平，检查鼓膜时，须将耳郭向后下方牵拉。外耳道的皮肤薄，与软骨膜及骨膜紧密相连，有丰富的感觉神经末梢。软骨段的皮肤富有毛囊、皮脂腺和耵聍腺。在

正常情况下，外耳道皮肤受到耵聍及皮脂腺分泌的保护，其上皮角质层更是一道有力的防卫线，对于微生物的侵袭具有较强的抵御能力。外耳道内含棕色蜡样物质称耵聍，是耵聍腺和皮脂腺的分泌物，具有防虫、防尘和保持空气温暖的作用。

鼓膜 鼓膜为卵圆形半透明的薄膜，位于外耳道底。成人的鼓膜长径约 9—10mm，宽径约 8—9mm，厚约 0.1mm。鼓膜大部分（下 3/4）附着于颞骨鼓部，此部较坚实，称鼓膜紧张部；小部分（上 1/4）附着于颞骨鳞部，薄而松，称鼓膜松弛部。鼓膜外侧面呈浅凹形，朝向前外下方，与外耳道成 45°—50°角。鼓膜中心凹点正对锤骨柄的尖端，称为鼓膜脐。鼓膜脐的前下方有一三角形的反光区，称为光锥。由于鼓膜与听小骨的局部位置关系，临床上对鼓室内积液或化脓性中耳炎作鼓膜切开和插管术时，切开和插管的最佳部位在鼓膜前下方。

鼓膜由三层组织组成。外层为表皮层，由角化复层鳞状上皮组成，与外耳道皮肤的表皮相连，厚 50—60μm。中层为固有层，即纤维组织层，由结缔组织纤维束组成，它又分为二层：浅层为放射状纤维，发源于锤骨柄下 4/5，止于纤维软骨环。深层为环状纤维，多数发源于锤骨短突，少数发源于锤骨柄及鼓膜前、后皱襞，愈近鼓膜边缘则较致密。环状纤维层上方还含抛物线形纤维，下方另有横形纤维，增加鼓膜的张力。松弛部鼓膜缺中层纤维，仅有少量疏松结缔组织。内层为粘膜层，为鼓室粘膜的延续，系扁平立方上皮，厚 20—40μm。

鼓膜面积为 85mm^2 左右，有效面积为 55mm^2，这比镫骨底面积 3.2mm^2 大 17 倍。从鼓膜表面的声压传到镫骨底时，此声压也因之被提高 17 倍，这是鼓膜对提高听力所起的最大作用。

中耳 中耳位于外耳和内耳之间，由鼓室、咽鼓管和乳突小房三部分构成。

鼓室 鼓室是颞骨内的一个不规则的腔隙，位于鼓膜和内耳外侧壁之间，内含空气，并有听小骨、韧带、肌和血管神经等结构。鼓膜粘膜与咽鼓管和乳突小房内的粘膜相延续。鼓室上下径及前后径各约 15mm，横径在上部约 6mm，下部约 4mm，鼓室容积为 1—2ml（图 1）。

鼓室由六个壁围成：①外侧壁：又称鼓膜壁，大部分为鼓膜所形成。鼓膜以上的空间称为鼓室上隐窝，其外侧壁为骨性颞骨鳞部。②内侧壁：又称为迷路壁，即内耳的外侧壁。内侧壁中部隆起，称为岬，岬的后上方有约 3mm^2 的卵圆形孔，称为前庭窗，长径居水平位，被镫骨底及其环韧带所封闭。岬的后下方有 2mm^2 的圆形孔，称为蜗窗，由第二鼓膜封闭。前庭窗上方稍后有面神经管水平部的凸起，称为面神经管凸，内有面神经通过。面神经管的管壁甚薄，或缺如，故中耳炎或施行镫骨手术时可损伤面神经。③上壁：为盖壁，由鼓室盖构成，分隔鼓室与颅中窝。因此鼓室病变可侵入颅腔。④下壁：又称颈静脉壁，正对颈静脉窝，故与颈内静脉相邻。此壁有时呈先天性缺损。⑤前壁：为颈动脉壁，其上部有两个小管的开口，上方是鼓膜张肌半管开口，被鼓膜张肌的止端腱所占据；下方为咽鼓管鼓室口。前壁下部以一薄骨板与颈动脉管相隔，此骨板有时不完整。⑥后壁：又称乳突壁，其上份有乳突窦入口，向后通入乳突小房。乳突窦入口下方约平前庭窗高度有锥隆起，内含镫骨肌。

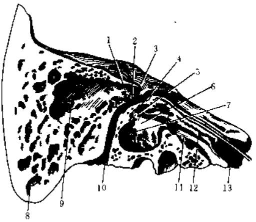


图 1　中耳腔（右侧干颞骨锥体剖面）

1. 外半规管凸　2. 乳突窦入口　3. 鼓室盖　4. 前庭窗　5. 锥隆起　6. 岬　7. 蜗窗　8. 乳突小房　9. 乳突窦　10. 面神经管　11. 咽鼓管半管　12. 鼓膜张肌半管　13. 颈动脉管

鼓室腔面被覆粘膜，一般是单层扁平上皮，在近咽鼓管开口和鼓膜缘处为立方或柱状上皮并有纤毛。上皮下的固有层是薄层结缔组织，与骨膜紧密连接，一般没有腺体，在鼓室前部偶见小粘膜腺。鼓室的上皮受到很轻微的刺激后，就容易发生细胞增殖和组织变形。当中耳有脓时，常变为纤毛柱状上皮。

听小骨包括锤骨、砧骨和镫骨，由精细的关节和韧带连接构成一曲折的听骨链。锤骨以其柄和外侧突附着于鼓膜；锤骨头和砧骨体突入鼓室上隐窝，彼此相接构成鞍状关节；砧骨长脚末端接镫骨头构成球窝关节；镫骨底则由镫骨环韧带连接于前庭窗周缘。当声波冲击鼓膜时，借听骨链的杠杆作用，通过镫骨底经前庭窗将振动传至内耳。与听小骨运动有关的肌有鼓膜张肌和镫骨肌，它们能调节鼓膜的紧张度和调节对内耳的压力。对鼓膜和内耳有保护作用。

咽鼓管 咽鼓管是沟通鼓室与鼻咽的管道，空气由咽鼓管咽口——→咽鼓管——→鼓室，长约 35—40mm，以鼓室口起始于鼓室的前壁，斜向内前下方，以咽口连通鼻咽侧壁（下鼻甲后方）。在成人，鼓室口约高于咽口 20—25mm，小儿的咽鼓管较短而平，管腔较大，故鼻与

咽部的感染易沿咽鼓管浸入鼓室。管壁近鼓室的 1/3 段为骨性，以咽鼓管半管为基础，称为咽鼓管骨部。骨段的粘膜薄，为矮柱状纤毛上皮，固有层薄，并牢固附着于骨膜。纤毛的运动方向朝向鼻咽，故中耳分泌物可经此管排至咽部。近鼻咽的 2/3 段为软骨，称为咽鼓管软骨部。但其前下部无软骨，以结缔组织取代。软骨段为假复层柱状上皮，多数柱状细胞有纤毛，并有杯形细胞。鼻咽端固有层含管泡状粘液腺。软骨段粘膜有皱襞，起阻止咽部液体进入中耳的活瓣作用。此管平时关闭，当吞咽和呵欠时，由于腭肌和腭肌的牵拉而间断地开放，借以调节鼓室内的压力，以保持鼓室内、外压力的平衡。

咽鼓管除了以开放和关闭来调节鼓室内外的气压，以及利用粘膜上皮的纤毛运动，阻止液体或异物进入中耳外，还具有防声和防炎的功能。在正常情况下，由于咽鼓管经常处于关闭状态，故说话声和呼吸声被阻隔于鼻咽而不得进入中耳；只有这样，才能排除其他声音的干扰，获得良好的听力。由于咽鼓管一般是在吞咽的片刻才开放，来自鼻腔的温暖、干净、潮湿的空气趁着鼻咽和口咽隔离的时刻，经过一个无菌区通过咽鼓管再入中耳，从而避免空气被口咽部污染的机会。

乳突窦和乳突小房　乳突窦是鼓室与乳突之间的小腔，向前经乳突窦入口与鼓室相通，向后下方与乳突小房相通连。乳突小房为颞骨乳突内的许多含气小腔，这些小腔相互通连。乳突小房功能包括：①减轻头颅重量，可与鸟类骨骼中空腔相比拟。②保护内耳不受外界气候变化的影响。③保护内耳不受外界音响的损伤，具有吸收音量作用。乳突窦和乳突小房内都衬以粘膜，且与鼓室的粘膜相延续，故可因中耳炎的蔓延而感染。一旦感染，轻者只局限于粘膜，出现充血、水肿，并有白细胞浸润、粘膜上皮坏死。渗出液由血清样渐变为粘液性，最后呈脓性。严重者还可发生各种并发症，其中最严重的是脑脓肿、脑膜炎和乙状窦血栓性静脉炎等。

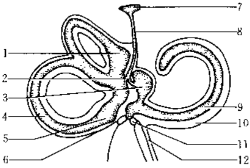


图2　内耳模式图

1. 椭圆囊　2. 椭圆球囊管　3. 球囊　4. 半规管
5. 膜壶腹　6. 前庭窗　7. 内淋巴囊　8. 内淋巴管
9. 蜗管　10. 外淋巴　11. 蜗窗　12. 蜗水管

内耳　内耳位于颞骨岩部骨质内，鼓室与内耳道底之间。分为骨迷路和膜迷路(图 2，图 3)。

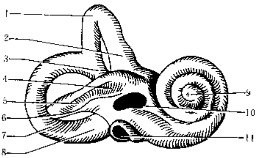


图3　骨迷路(侧)

1. 前骨半规管　2. 前骨壶腹　3. 总骨脚
4. 外骨壶腹　5. 外骨半规管　6. 单骨脚
7. 后骨半规管　8. 后骨壶腹　9. 蜗顶
10. 前庭窗　11. 蜗窗

骨迷路　骨迷路是致密骨质围成的一系列弯曲小管和腔隙，长约 1.7—2cm，其长轴大致与颞骨岩部长轴一致。骨迷路分为前庭、骨半规管和耳蜗三部分。

(1) 前庭：前庭在骨迷路中部，略似椭圆形空腔，外侧壁即鼓室内侧壁，有前庭窗和蜗窗。前壁有孔通耳蜗；后壁有 5 个小孔通三个骨半规管；内侧壁对应内耳道底。

(2) 骨半规管：骨半规管包括前、后、外三个呈"C"形的弯曲小管。三个骨半规管在空间位置上互相垂直。各骨半规管膨大处称骨壶腹，共有 5 个口开于前庭。骨半规管的管径约为 0.8—1.0mm，骨壶腹处则加倍。

(3) 耳蜗：耳蜗形似蜗壳，为骨迷路的前部，由螺旋形骨管围绕蜗轴盘旋两圈半形成。蜗底对着内耳道底，蜗顶向前外方向，蜗顶处有一蜗孔，蜗轴发出骨螺旋板。螺旋管的底圈紧贴中耳内侧壁参与构成岬(图 2)。

膜迷路　膜迷路位于骨迷路内，由上皮和结缔组织构成，为膜性的小管和囊，形似骨迷路。膜迷路内具有位、听觉感受器。膜迷路内充满内淋巴液，膜迷路和骨迷路壁之间充满外淋巴，内、外淋巴没有直接的交通。膜迷路分为椭圆囊和球囊、膜半规管、蜗管三部分。

(1) 椭圆囊和球囊：位于前庭内。椭圆囊前壁发出椭圆球囊管，前接球囊；后壁借五个开口与三个膜半规管相通。球囊向下借连合管与蜗管相连。两囊的壁上分别有椭圆囊斑和球囊斑，为位觉感受器(见"前庭感觉"条)。

(2) 膜半规管：位于骨半规管内，膨大部称膜壶腹，壁上有壶腹嵴，亦为位觉感受器(见"前庭感觉"条)。膜半规管具有三个膜壶腹脚，一个总膜脚和一个单膜脚，向前开口于椭圆囊。

(3) 蜗管:在耳蜗内,横切面呈三角形,上壁为蜗管前庭壁;外壁紧贴耳蜗,为增厚的骨膜和毛细血管,有分泌内淋巴的作用;下壁为蜗管鼓壁,由骨螺旋板和基底膜组成。蜗管鼓壁的膜上有螺旋器(又名 Corti 器),为听觉感受器(见"听觉"条)。蜗管的上方为前庭阶,通向前庭,下方为鼓阶,终止于蜗窗。前庭阶与鼓阶在蜗顶借蜗孔相通(图 4)。

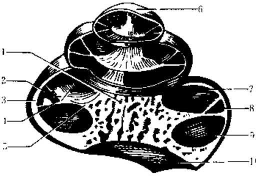


图 4　耳蜗断面模式图

1. 蜗轴　2. 蜗管前庭壁　3. 蜗管外壁　4. 基底层　5. 骨螺旋板　6. 蜗顶　7. 前庭阶　8. 蜗管　9. 鼓阶　10. 蜗底

内耳道　位于颞骨岩部内的短管。一端开口于岩部内耳门,另一端终止于内耳道底。此底被一横嵴分为上、下两部,上部有面神经和部分前庭神经通过,下部有蜗神经和部分前庭神经通过。

听觉

听觉(audition)是指能辨别外界环境声音的感觉。声波刺激经外耳、中耳传入,作用于内耳听觉感受器,转化为神经冲动,沿听觉传导路传递,到达大脑皮质听觉中枢产生听觉。对声波的感受,主要依靠听觉感受器的换能机制,还取决于对声音信号的分析和辨别(包括频率、强度、音质、时程以及音源方向等)。分辨声音信号的功能除耳蜗外,还有赖于中枢神经系统的参与。人类听觉能感受 16—20 000Hz 之间振动频率的声波,而对于其中每一种频率都有一个刚好能引起听觉的最小振动强度,这称为听阈。听觉对人类适应环境和认识自然界具有重要意义。

螺旋器　又名 Corti 器。螺旋器位于耳蜗的蜗管内,基底膜上,它是听觉感受器。螺旋器主要由毛细胞和几种支持细胞组成。支持细胞构成支架,支持和保护毛细胞。毛细胞是感觉细胞。支持细胞有内柱细胞和外柱细胞、内指细胞和外指细胞、边缘细胞和汉森(Hensen)细胞,以特殊的排列样式排成纵行。毛细胞分内毛细胞和外毛细胞,它们也排列成纵行。几型支持细胞有共同的特点,细胞都呈细柱状,由基底膜伸到螺旋器表面。它们的游离面彼此相接,并与毛细胞游离面连接,组成螺旋器的整齐表面,称网状膜。(图 1)

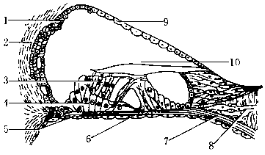


图 1　螺旋器断面图

1. 血管纹　2. 螺旋嵴(螺旋韧带)　3. 毛细胞　4. 支持细胞　5. 基底层　6. 听弦　7. 耳蜗神经　8. 骨螺旋板　9. 前庭膜　10. 盖膜

螺旋器的传入神经来自蜗轴的螺旋神经节。神经节的双极神经元发出有髓神经纤维,于穿过骨螺旋板和基底膜后失去髓鞘,分布到螺旋器。这些神经纤维分为两组,一组到内毛细胞,另一组到外毛细胞,到内毛细胞的神经纤维止于一或两个细胞,到外毛细胞的神经纤维穿过内隧道,分布到多个细胞。两组神经纤维的末梢分别与内毛细胞或外毛细胞形成突触。耳蜗神经穿过内耳道底,与前庭神经合并成前庭蜗神经。分布到螺旋器的传出纤维来自脑干发出的橄榄耳蜗束,经前庭蜗神经入蜗管,支配内毛细胞和外毛细胞,能改变外毛细胞的兴奋阈和抑制内毛细胞的信息传入。

基底膜的振动和行波学说　耳蜗的作用是把传到耳蜗的机械振动转变成听神经纤维的神经冲动,在这一转变过程中,耳蜗基底膜的振动是一个关键因素。当声波振动通过听骨链到达前庭窗膜时,压力变化即传给耳蜗内液体和膜性结构;如果前庭窗膜内移时,前庭膜和基底膜也将下移,最后是前庭阶的外淋巴压迫蜗窗膜也外移;相反,当前庭窗膜外移时,整个耳蜗内结构又作反方向的移动,于是形成振动。基底膜的振动可以使螺旋器内的毛细胞受到刺激。这是由于毛细胞的顶端镶嵌在网状膜的网眼中,毛细胞中较长的纤毛穿过其顶部的表皮板而埋植在盖膜的胶冻状物质中。当行波引起基底膜向上或向下移动时,盖膜与网状膜之间发生交错移行运动,两膜之间产生一种切向力,使一端埋植在盖膜中的纤毛发生弯曲,因而引起毛细胞兴奋(图 2)。

关于毛细胞的功能,近年来从电镜观察到毛细胞在结构方面的特点,这对其功能的了解具有重要意义。毛细胞顶端的表皮板下面有许多线粒体、小泡及微粒等细胞器,表明该部位代谢功能旺盛。毛细胞的神经

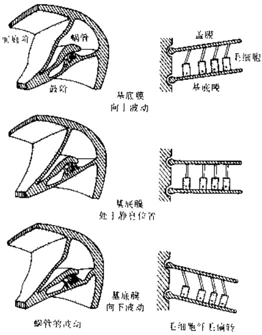


图 2　基底膜振动时引起毛细胞纤维运动

支配包括传入神经末梢和传出神经末梢两种。在毛细胞底部与神经末梢间形成突触的地方亦有大量的细胞器聚集。毛细胞的顶部与底部是细胞功能最活跃的部分，顶部可能是对机械能反应最敏感和接受刺激的地方。

基底膜的振动，是以波的形式沿着基底膜向前传播，这就叫行波。行波的特点是，振动在基底膜从耳蜗的底部向顶部传播时，振幅逐渐增加，而传播的速度则逐渐变慢，波长变短。当振动到达基底膜的某一部位，即其共振频率与声波频率一致的部位，振幅最大，离开该处后，振幅迅速减少，再稍远些基底膜的位移完全停止。基底膜上不同部位的振幅与声波频率有密切关系。Bekesy 曾观察到行波过程中，每一种频率的声波，在基底膜不同的部位有一个相应的最大振幅部位。高频声波的最大振幅部位靠近卵圆窗，而低频声波的最大振幅部位靠近蜗顶。近卵圆窗部位的基底膜与高频声波发生共振。基底膜的中间部分与中频声波共振，耳蜗顶部的基底膜与低频声波共振。在声波的作用下，基底膜不同部位发生的位移与镫骨位移之间存在明显的相位差。离开镫骨越远则相位差越大。基底膜各部位的宽度不同，因而各个不同部位行波速度亦不一样，离开 25mm 处约 20m/s，近顶部处速度最慢约 2m/s。基底膜全长的平均速度约 12m/s。

基底膜不同部位的共振频率不同，在其相应频率的声波作用下，产生一最大振幅区，该区域的毛细胞与听神经受到的刺激最强，兴奋沿不同部位的听神经纤维传到听觉中枢的不同部位，产生不同的音调感觉。这就是耳蜗对声音频率的初步分析。但仅仅依靠耳蜗的分析能力是很难达到较高的分辨水平，中枢神经系统在分辨频率的过程中起重要作用。

耳蜗换能机制　耳蜗是将声音引起的机械振动转变为神经冲动。根据 Davis(1965 年)提出的假说，结合其他感受器换能原理，毛细胞的结构以及有关神经元突触递质传递机制等方面资料，将耳蜗换能过程概述如下。

在毛细胞纤毛的底部或在表皮板中存在一种特殊机械感受装置，对机械力作用引起的变形非常敏感。毛细胞表皮板下面有许多线粒体和小泡等细胞器，代谢功能较旺盛，该处可能是对机械变形反应最敏感的部位，也可能是换能过程最先发生的地方。引起机械变形的原因是声音振动能量转变为盖膜与螺旋器网状膜之间的切向力所引起的毛细胞纤毛弯曲。毛细胞的表皮板具有很大的电阻，同时在表皮板的两边存在一个由毛细胞静息电位与耳蜗内电位串联组成的高达 150mV 的生物电能源。由于内淋巴中 K^+ 浓度很高，经常有少量电流(K^+ 电流)漏过表皮板，毛细胞纤毛的弯曲仅起到一种触发作用，使表皮板电阻改变，漏过的电流发生相应的变化，如同电子管微小的栅压改变引起屏流增大一样，起到耳蜗电流放大作用。微音器电位和总和电位都是感受器电位，具有兴奋听神经的作用。毛细胞底部与听神经末梢之间有突触联系。这种结构的突触在功能上如同轴突－树突性突触。高等动物中兴奋在突触之间的传递，主要都是通过递质的释放而实现的。声音引起的微音器电位与总和电位使毛细胞底端突触表面膜电位水平改变而控制或引起神经末梢递质的释放。但递质的性质目前还不清楚。释放的递质再作用于神经末梢(相当于树突部分)先产生一种性质如同兴奋性突触后电位或终板电位的局部负电位，后者达到一定强度时引起传入神经轴突出现全或无式的扩布性动作电位(图 3)。

内耳生物电现象　内耳生物电可分为耳蜗内电位、微音电位、总和电位及听神经动作电位四种。

耳蜗内电位　又称内淋巴电位，存在于耳蜗内淋巴液与外淋巴液之间。以鼓阶外淋巴液为参考零电位，则耳蜗内电位值约为正 70—90mV。毛细胞的顶端通过表皮板与内淋巴接触，而细胞的其他部分则浸浴在外淋巴液中。毛细胞内部的电位比周围外淋巴液要负 70—80mV。因此在毛细胞与内淋巴之间存在一个 150—160mV 的电位差。耳蜗内电位的形成与蜗管外壁的血管纹细胞的功能有密切关系。Kuijper 等证明血管纹细胞中含有丰富的活性很高的 Na^+，K^+－腺苷三磷酸酶(Na^+，K^+－ATPase)，它分解 ATP 产生的能量能将血浆中 K^+ 泵入内淋巴中去，同时将内淋巴中的 Na^+ 泵入血浆，起到一种生电钾泵作用，由于被转运的 K^+ 超过了 Na^+ 量，因而在内淋巴中形成一较高的正电位，

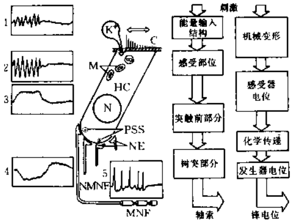


图 3　耳蜗换能示意图

包括毛细胞接受声音刺激、产生电位变化、释放递质和发放神经冲动的整个过程,表现在结构与功能上的关系

1. 刺激声波　2. 微音电位　3. 总和电位
4. 发生器电位　5. 锋电位　K^+.K^+电流
C.纤毛　M.线粒体　HC.毛细胞　N.细胞核
NE.神经末梢　PSS.突触前结构　NMNF.无髓神经纤维(树突)　MNF.有髓神经纤维(轴索)

并且在内淋巴中造成 K^+ 高 Na^+ 低的离子分布情况。血管纹细胞中 Na^+,K^+ – ATP 酶的性质与身体其他细胞中 Na^+,K^+ – ATP 酶大致相似。当缺氧或血管纹细胞中 ATP 酶被抑制,耳蜗内电位迅速下降(图 4)。

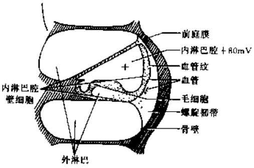


图 4　耳蜗内电位的分布区域(粗黑线范围)

微音器电位　是耳蜗对声音刺激所产生的一种交流性质的电位变化。在一定的刺激强度范围内,微音器电位的图形与声波图形基本相同。微音器电位无真正的阈值,无潜伏期,无不应期,不易疲劳和适应。在动物和人的听觉范围内,微音器电位能重复声波的频率。在一定的刺激强度范围内,微音器电位的振幅与声压成线性关系,超过某一强度则产生非线性失真。微音器电位主要由外毛细胞产生,其中小部分由内毛细胞产生。Tasaki 利用多对电极记录豚鼠耳蜗不同部位微音器电位的振幅,来分析微音器电位的空间分布,证明底圈毛细胞对低频与高频(500—8 000Hz)范围的声波均起反应。而靠近耳蜗顶部的第三圈毛细胞对 500—1 000Hz 声波的反应较大,而对 4 000—8 000Hz 声波基本上不起反应。关于微音器电位的起源,Tasaki 等将微电极插到内淋巴时,观察到微音器电位的极性倒转,认为微音器电位不是起源于毛细胞与外淋巴接触的细胞膜内外的两侧,而是起源于毛细胞表皮板的两侧,即毛细胞的内部与内淋巴之间。微音器电位的极性与基底膜位移的方向密切相关。当基底膜向上位移,即相当于鼓膜或镫骨向外移时,微音器电位在蜗管内淋巴中为负相,而在鼓阶外淋巴中为正相。基底膜向下位移时则极性相反。Davis 曾提出机械 – 电反应学说来说明微音器电位形成的原理,认为毛细胞表皮板有很大的电阻,在表皮板的两侧存在一个约 150mV 的电位差,经常有小量的电流漏过。基底膜振动时,表皮板的电阻随着纤毛的弯曲而改变,朝一个方向弯曲可能使电阻增加,朝另一个方向弯曲引起电阻下降。因此,通过的电流亦发生相应的变化,这样在毛细胞表皮板的两侧便形成一个交流性的电压输出,这就是微音器电位。

总和电位　是耳蜗接受中等或较强的声波刺激时,听毛细胞所产生的一种直流性质的电位变化。它的阈值较高,无不应期,无潜伏期,不易疲劳和适应。缺氧、损伤以及外淋巴液中离子成分改变对该电位的影响较小。总和电位有正与负两种。Honrubia 证明总和电位在蜗管内的极性与鼓阶相反而与前庭阶一致。当插在蜗管内的电极位于声音刺激时基底膜上最大位移处的近蜗底一侧,记录到正总和电位,电极位于最大位移处的近蜗顶一侧则记录到负总和电位。Davis 认为微音电位与总和电位都是感受器电位。

听神经动作电位　是耳蜗接受刺激引起听神经兴奋所产生的电位。按引导与记录的方法不同,分听神经复合电位与单纤维听神经电位。当用短声刺激时,采用圆窗电极、鼓阶电极或直接从听神经上可记录到一个同步较好的听神经复合电位。听神经复合电位代表许多神经纤维同时放电并通过容积导体传导到电极上去的电位变化。它是一个先负后正的双相电波(图 5)。当增加短声的强度时,可引起一串听神经动作电位,称 N_1、N_2 及 N_3……等。它们可能代表许多潜伏期长短不同、起源于基底膜不同部位的神经纤维的同步性放电。听神经复合电位潜伏期的长短随着短声的强度与相位不同而变化。最短约 0.55ms,最长约 2.3ms。刺激增强,被兴奋的神经纤维数量增多,电位亦增大。当用纯音刺激时,发放冲动的频率与声音频率有关。连续纯音中的每个声波可以看成为一个单独的刺激。就单条神经纤维而言,每秒内所能发出的冲动的个数受其绝对不应期的限制。可是当记录到神经复合电位时,其放电频率可达 3 000—4 000Hz。产生这种现象的原因可能是由于听神经干中不同的神经纤维对高频声波交替轮换兴奋的结果。单纤维听神经电位可用微电

极插入到听神经纤维中记录到的电活动。当高频纯音刺激时的一瞬间，冲动发放的最大频率可达1000Hz左右，持续时间很短，0.1s后下降到300Hz左右，1s后不超过200Hz。关于神经冲动与声波的同步关系，有的纤维能与每秒数百周的声波同步，有的只能与每秒100周以下的声波同步。对每秒几十周的声波，每个声波可引起一串(2—3个)冲动的组合放电。声音强放电频率高，声音弱放电频率低。引起听神经纤维兴奋时所需强度最小的频率称该神经元的最佳频率。随着刺激的增强，引起单条神经纤维放电的纯音频率的范围亦增大。根据不同频率纯音引起反应的阈强度画出的曲线称听神经元的频率特性曲线或谐振曲线。起源于顶部基底膜的听神经纤维对各种频率的声音均发出反应，而起源于顶部的纤维只对低频纯音起反应。听神经冲动的发放与微音器电位的相位密切相关。当基底膜向前庭阶位移时，即在内淋巴中为负相微音器电位时，听神经末梢即被兴奋产生动作电位。

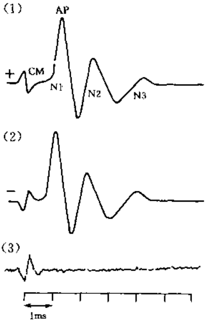


图5　短声刺激引起的微音器电位与听神经动作电位

CM.微音器电位；AP.听神经动作电位。(1)与(2)对比表明，短声位相改变时，微音器电位位相倒转，但神经动作电位位相不变；(3)在噪声作用下，AP消失，CM保留

中耳的传音功能　中耳的功能主要是起到声阻抗匹配的作用。声波从一种介质传到另一种介质时，在界面处一部分声波被反射，其余透过界面进入第二种介质。进入的能量取决于两种介质阻抗的比值。并可按下列公式计算。

$$T(\text{透过量}) = 4Z_aZ_b/(Z_a + Z_b)^2$$

Z_a为第一种介质声阻抗，Z_b为第二种介质声阻抗。据测定人外耳道中空气阻抗Z_a为$9.20\mu N\cdot s/cm^5$(空气22℃，标准大气压时，其特性声阻抗每cm^2为$407\mu N\cdot s/cm^3$。外耳道平均横切面为$0.44cm^2$，故$Z_a = 9.20\mu N\cdot s/cm^5$)。但耳蜗声阻抗$Z_b$为$3.5N\cdot s/cm^5$，将此值代入上式计算，则T仅为0.1%，说明如果声波不经过中耳而直接作用于卵圆窗时，进入耳蜗的能量只有原来能量的0.1%，即由于两种介质声阻抗不同，造成99.9%的声能被反射。中耳在实现声阻抗的匹配过程中是通过鼓膜与骨链组成的传音装置来完成的。

鼓膜的运动形式　鼓膜位于外耳与中耳之间，椭圆形。其面积约50—90mm²，厚度0.1mm。鼓膜的形状似浅漏斗，顶点朝向中耳，位于鼓膜中心偏下方。锤骨柄位于鼓膜纤维层与粘膜层之间，自前上方向下终止于鼓膜脐部，鼓膜的这种结构具有较好的频响特性和较小的失真度。Bekesy观察到当频率在2400Hz以下的声波作用于鼓膜时，整个鼓膜沿鼓膜沟上缘(即锤骨前突与侧突的连线)切线的转轴而振动。沿锤骨柄向下延长至近底部的鼓膜处振幅最大。鼓膜不同部位振幅大小不同。图6表示鼓膜上不同面积的等振幅区域，数字1,5,10,15为该区域范围内振幅大小的相对值，即振幅小时则在鼓膜上出现的等振幅范围面积大，振幅大时，等振幅范围面积小。当声波频率超过2400Hz时，鼓膜表现为分段式的振动。即锤骨柄的振动跟不上鼓膜的振动(图6)。

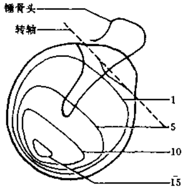


图6　鼓膜振动的幅度

每一闭合曲线范围的振幅相等，数字表示振幅的相对值

听骨链的功能　听骨链由锤骨、砧骨及镫骨顺次相连接而组成。锤骨柄附着于鼓膜，镫骨脚板与卵圆窗连接。砧骨将锤骨与镫骨连接。并由许多小韧带将听骨与中耳腔壁连接起来以保持其在空间的位置。

各听骨以其特殊连接方式在功能上形成一个弯形的杠杆。锤骨柄为长臂，砧骨的长突为短臂，其支点或转轴相当于通过锤骨颈部前韧带与砧骨臂短突之间的连线。该杠杆系统的特点是其转轴刚好位于听骨链的重心上，因而在传递能量的过程中惰性最小，效率最高。

声波通过鼓膜、听骨链作用于卵圆窗膜时，声波振

动压力增大，而振幅稍减小，这就是中耳的增压作用。产生增压作用的原因是：①由于鼓膜与镫骨脚板面积大小的差别。②听骨链的杠杆作用。在力学上，作用于鼓膜上的总压力应等于作用于卵圆窗上的总压力（微量机械摩擦耗损不计），但由于鼓膜的面积大大超过卵圆窗的面积，故作用于卵圆窗膜的单位面积上的压强大增超过鼓膜上的压力，据 Bekesy 的测量，鼓膜面积约 $85mm^2$，镫骨脚板的面积约 $3.2mm^2$。因为鼓膜周围的振动较小，故实际有效振动面积约 $55mm^2$。$55:3.2=17$，亦即作用于卵圆窗膜单位面积上的压力要增加 17 倍。另外，听骨链杠杆系统中，锤骨柄与砧骨长突长度比约 1.3:1。由此而增加的压强为 1.3 倍。整个中耳增压效率约 $17\times1.3=22$ 倍。相当于 27dB。声波从空气进入内耳淋巴液时，由于两者的声阻抗不同所衰减的能量约 30dB，通过中耳的增压效应大部分得到补偿。

中耳肌的功能　鼓膜与听骨链并不是一个纯物理的传音装置，其传音特性会因中耳肌的收缩而改变。中耳肌包括：①鼓膜张肌：收缩时使锤骨柄与鼓膜向内牵引，鼓膜的紧张度增加。②镫骨肌：收缩时使镫骨脚板向外、向后移位。

声音刺激引起中耳肌反射性的收缩在人类以镫骨肌反射性收缩较为重要。中耳肌反射的潜伏期为十几个毫秒。在 250—4 000Hz 频率范围内中耳肌收缩的反射阈值约 70—90dB。比纯音听阈高 70—80dB。中耳肌收缩时，鼓膜紧张度增加，各听骨之间连接更加紧密，听骨链劲度增大，中耳劲度声抗亦增加，传音效能减弱，尤以低频音为显著。对刚超出安全标准的声音能起到一定的保护作用。

声音传入内耳的骨导途径　声音除通过鼓膜及听骨链传入内耳（气导）外，还可以通过颅骨传导到内耳（即骨导）。声波从颅骨传到耳蜗时主要作用是使蜗壁发生振动，耳蜗壁振动又可通过下列两种方式引起内耳感受器的兴奋。①压缩式骨导：振动通过颅骨传到耳蜗壁时，耳蜗骨壁随着声波的疏、密相而膨大与压缩。当声波密相作用时，骨壁被压缩，但内耳淋巴液体积的可压缩性很小，而只能向圆窗与卵圆窗移动。但前庭阶的淋巴液比鼓阶中多（约 5:3），同时圆窗膜的活动性大于镫骨脚板，在声波的密相作用时，前庭阶中的淋巴液向鼓阶流动，基底膜向鼓阶方向移位。声波疏相作用时，耳蜗壁膨大，淋巴液恢复原状，基底膜向前庭阶方向移位，这样基底膜的振动成为内耳螺旋器的有效刺激。②移动式骨导：声波作用于颅骨时，整个头颅，包括耳蜗反覆振动。由于内耳淋巴液存在惰性，在每个振动周期中，淋巴液的位移稍落后于耳蜗壁，故当耳蜗壁向上移动时，淋巴液的移动暂时跟不上，而使圆窗膜向外凸出。耳蜗壁向下移动时，淋巴液使镫骨脚板向外移位。换言之，在耳蜗壁每个振动周期开始时，淋巴液总是朝相反方向移动，因而引起基底膜的振动。

听觉传导路　声音经过耳蜗的换能功能转变为神经冲动，成为代表声音的信息，通过外周与中枢神经的传导途径称听觉传导路。直接与产生听觉有关的神经结构包括：①内耳的蜗神经节（螺旋神经节）及前庭蜗神经的蜗根（听神经）。②蜗神经前核和后核。③上橄榄核和斜方体核。④外侧丘系和外侧丘系核。⑤下丘核和下丘臂。⑥内侧膝状体及听辐射。⑦听觉中枢等。由于听觉信息可在上述核团中继，并将冲动上传，因此，听觉传导路难以确定由几级神经元传导。位于

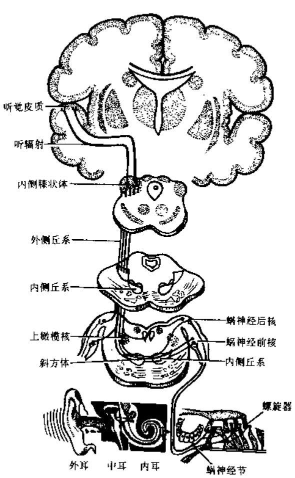


图7　听觉传导路

内耳的蜗神经节为双极细胞，其周围突分布于螺旋器，接受声波的冲动，其中枢突组成听神经，入脑后终止于蜗神经核，自蜗神经前、后核发出纤维，组成听纹，终止于同侧或对侧的上橄榄核中继后（或不换神经元），再沿对侧的外侧丘系上升，终止于外侧丘系核或下丘核。蜗神经核不发纤维参加同侧外侧丘系的组成。上橄榄核和斜方体核发出的纤维也参加外侧丘系，所以，外侧丘系内含有同侧与对侧传导听觉冲动的纤维。外侧丘系和外侧丘系核终于下丘核。下丘核发纤维再经下丘臂终于内侧膝状体，后者发纤维组成听辐射，经内囊枕部至皮质听觉中枢颞横回（41、42 区）（图 7）。

音频定位　在听觉传导路的各级水平的神经结构中，各种最佳频率的神经元在解剖结构上有其相应的代表区，称为音频定位。在蜗神经节中，支配耳蜗底部(基底膜纤维短)的神经细胞主要感受高频音响。近耳蜗顶部(基底膜纤维长)的，感受低频音响。在听觉传导路的中枢部中，蜗根的表层纤维、蜗神经后核的背侧部、内侧膝状体的内侧部以及颞横回的内侧部，都与接受高音有关；蜗根的中轴部、蜗神经后核腹侧部、蜗神经前核的腹侧部、外侧膝状体的外侧部以及颞横回外侧部，都与接受低音有关。

听觉传导路内，伴随着上行纤维，又有自听皮质及各级听觉中枢发出的下行纤维，对听觉感受器进行反馈地调控。自听觉皮质有纤维至下丘，自下丘再发纤维至上橄榄核，自上橄榄核簇发出橄榄耳蜗束达螺旋器的外毛细胞。此反馈途径具有加强听觉信号与抑制噪音的作用。由于在蜗神经核以上的听觉传导路是传递来自两耳的冲动，所以损伤一侧外侧丘系、听辐射或听觉皮质，不会产生一耳全聋，但听力减弱。只有中耳、内耳、蜗根或蜗神经核的损伤，才能引起患侧听觉丧失。

听觉中枢　听觉系统各级中枢的功能并不是机械的传递信息。声音信息每经过一次神经元的转换，就要进行一次整合与加工，因而对频率的分辨能力逐步提高。随着动物的进化，神经系统许多功能越来越集中在大脑皮质。复杂声音信息的精确分辨、处理及加工最后都在大脑皮质进行。人类两侧皮质听区破坏后可造成全聋。听觉系统对某一频率的声音有抑制现象，这对频率分辨能力的提高起重要作用。听觉中枢神经元还对持续声音刺激具有适应现象。

声源定位　声源定位或声源位置辨别在人和动物的生活中，如搜索目标、空间定向以至逃避灾害等活动中有重要意义。声源定位是听觉系统的结合功能。声源定位的准确度用定位偏差(即所判断的位置与声源的实际位置的差别)来表示。正常人对噪声的声源定位的水平偏差平均为3.1°，垂直偏差平均4.7°，总的偏差平均5.7°。声源定位能力决定于到达两耳的声音强度差别和声音到达两耳时间上的差别(或相位差别)。例如从左边来的声音，到达左耳的时间比右耳早。由于头的阻挡，左耳的声强比右耳高。频率较低的声音(波长较长)可绕过头部，到达两耳的声音强度差别很小。因此，低频音的定位决定于声音到达两耳时间上的差别。

近年的实验证明，在橄榄上核、外侧丘系核及下丘等部位中，有些神经元对到达双耳在时间上有先后差别的两个声音反应非常敏感，其放电频率随着到达两耳的声音在时间上先后不同而变化，但与声音本身的频率无关。这些细胞具有检验声音到达两耳时间差异的能力。另外还有一些细胞对从一耳传入的声音产生兴奋，而对另一耳传入的声音产生抑制。这种细胞对到达两耳声音的强度有差别时，反应非常敏感。增加或降低输入到一耳的声音强度，可使细胞放电频率产生非常明显的变化。这些资料从神经细胞的水平上说明了声源方向定位的原理。

前庭感觉

前庭感觉(vestibular sensation)或平衡感觉(eguilibrium sensation)是指人体内耳前庭迷路位觉感受器，受到头的位置改变或变速运动刺激时，产生神经冲动传入中枢，引起空间位置及变速运动的感觉。前庭迷路位觉感受器包括椭圆囊、球囊和膜半规管等。前庭感觉由前庭神经传入，其中枢结构包括脊髓、脑干、小脑、背侧丘脑和大脑等，上述结构对人体空间定向和身体的平衡起着重要的作用。位觉感受器除前庭迷路外，还包括视网膜和本体感受器，它们共同参与对身体(头部)的运动，并可反射性地引起姿势改变、眼球震颤，以保持身体姿势的平衡。当前庭感觉冲动传入受障碍时，可出现平衡失调、眩晕和眼球震颤持续较长时间等，还可伴有自主神经功能障碍，出现恶心、呕吐等症状。目前已经确知前庭刺激能唤起意识性感觉，但对前庭核至大脑皮质的传导通路、皮质投射区以及投射的侧向等问题，知之甚少，尚有争议。

前庭迷路位觉感受器，分布在椭圆囊和球囊壁上，分别称为椭圆囊斑和球囊斑，能感受头部位置改变和直线变速运动的刺激。膜半规管壶腹内有隆起的壶腹嵴，能接受旋转变速运动的刺激。

椭圆囊斑与球囊斑　椭圆囊斑位于椭圆囊外壁，球囊斑位于球囊内壁，两斑彼此垂直，面积约2mm×2mm。它们都是囊壁局部增厚隆起的斑，由增厚的结缔组织和特殊的感觉上皮组成，表面覆盖厚约22μm的耳石膜。它们感受直线加速或减速时的头部位置变化，也称位觉斑。感觉上皮由毛细胞和支持细胞组成

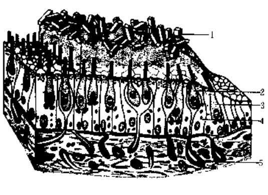


图1　椭圆囊斑和球囊斑立体模式图

1. 耳石膜　2. Ⅰ型毛细胞　3. Ⅱ型毛细胞　4. 支持细胞　5. 神经纤维

(图1),与壶腹嵴的感觉上皮基本相同。支持细胞呈高柱状,底部位于基膜上,顶部伸到感觉上皮表面。游离面有微绒毛,胞质含分泌颗粒。支持细胞有支持和营养毛细胞的作用,并分泌形成位砂膜的糖蛋白,为胶状物,表面有许多3—5μm的结晶体,称位砂,来自碳酸钙和蛋白质。毛细胞也分两型,其结构与壶腹嵴的基本相同。细胞游离面有许多根静纤毛和一根动纤毛伸入耳石膜。两型毛细胞底部有传入和传出神经末梢。位砂的比重大于内淋巴,故无论头部处于什么位置,耳石膜都受地心引力的作用而刺激毛细胞,由前庭神经将神经冲动传入脑。

壶腹嵴　壶腹嵴是三个膜半规管壶腹局部增厚凸入腔内的嵴,与半规管的长轴垂直。它们由增厚的结缔组织和特殊的感觉上皮组成(图2),是头部位置变

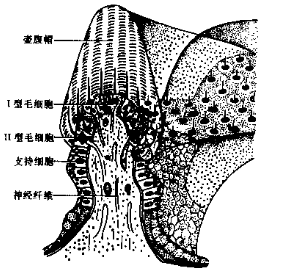


图2　壶腹嵴立体模式图

化的感受器。光镜下,嵴的横切面为凸入腔内的高隆起,顶端圆钝,表面有高圆顶形的胶状物,称壶腹帽或终帽。结缔组织含丰富的毛细血管和神经纤维,并常见色素细胞。感觉上皮有两种细胞,一种是毛细胞,呈瓶状,游离面伸出一束很长的细毛入壶腹帽;另一种是细长的柱状细胞,称支持细胞。光镜下,毛细胞和支持细胞游离面有一层较厚的均质物,称小皮板。

电镜下,支持细胞呈不规则的细长形,核长圆,位于细胞底部。细胞游离面有稀疏的微绒毛。胞质中充满有界膜包裹的分泌颗粒,高尔基复合体明显。这种细胞的功能尚未确知,可能营养毛细胞,或参与内淋巴的代谢。

电镜下,毛细胞可分两型,名Ⅰ型毛细胞和Ⅱ型毛细胞(图2)。Ⅰ型毛细胞多在嵴顶,呈瓶状,底部圆,悬在支柱细胞之间,顶部细窄。胞质含许多线粒体和微管。核圆,位于细胞底部。Ⅱ型毛细胞呈柱状,多在嵴顶周边,核的位置较高,高尔基复合体较发达。两型细胞都含稀疏的粗面内质网,并有许多直径20nm的小泡。它们的游离面都有许多静纤毛,约50—110根,并有一根动纤毛。静纤毛是长短不等的微绒毛,中心含直径6nm的细丝,伸入游离面下方较厚的终末网中。两型细胞的终末网致密,厚约0.5μm,光镜下显现为小皮板。静纤毛和动纤毛排列规则。动纤毛在游离面的一边。静纤毛排列成行,靠动纤毛的最长,其余的顺次变短,最长的约100μm,最短的1μm。它们的规律排列使毛细胞的功能有明显的极性。

两型毛细胞接受的神经末梢有明显的差别。Ⅰ型细胞底部有传入纤维所成的杯形末梢和小结状的传出末梢。Ⅱ型细胞底部有多个小结状末梢,有些是传入性的,有些是传出性的。传出末梢可能对传入末梢传导刺激信息起抑制作用。壶腹嵴感受头部旋转运动开始和终止时的刺激。头旋转时使膜半规管的内淋巴流动。由于壶腹帽和内淋巴的比重相似,故壶腹帽可致毛细胞的毛弯曲,使毛细胞接受刺激,经前庭神经传入中枢。

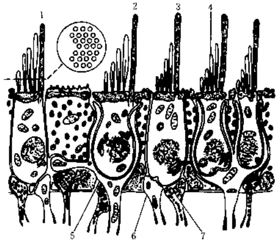


图3　前庭感受器的毛细胞

1. Ⅱ型　2. Ⅰ型　3. 动毛　4. 静毛
5. 神经末梢环　6. 稀颗粒神经末梢
7. 密颗粒神经末梢

毛细胞的电活动　前庭器官的毛细胞,具有类似的结构,毛细胞的顶部有许多纤毛,排列有序,其中一条动纤毛位于细胞顶部一侧边缘,最长。静纤毛则占据细胞顶端大部分,较短。用电生理方法证实,当外力使纤毛倒向一侧时,位于毛细胞底部的神经纤维就有神经冲动发放的电位变化,随着毛的倒向不同而改变神经纤维上的放电频率(图4)。

当静纤毛和动纤毛处于静止的自然状态时,毛细胞膜内外电位差约为80mV,同时神经纤维上有中等频率的放电;此时如外力使毛由静纤毛侧倒向动纤毛侧,可见细胞静息电位去极化到60mV左右,同时神经纤维上冲动发放频率明显增加(30脉冲/s);与此相反,当外力使毛的倒向由动纤毛侧倒向静纤毛侧时,细胞的

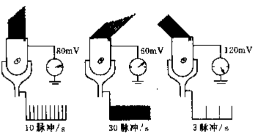


图4 动毛的倒向与兴奋抑制的关系

静息电位向超极化的方向变化到120mV,而神经纤维上冲动放电频率减少,比纤毛处于静息状态时还少,仅为3脉冲/s。虽然关于毛细胞的倒向影响静息电位和动作电位发放频率的机制不详,但这可能是前庭器官所有毛细胞感受外界刺激的一般规律。由于各前庭器官中毛细胞的位置和附属结构的不同,使得不同形式的变速运动以特定的方式改变纤毛的倒向,使相应神经纤维向中枢发放不同的频率冲动,因而引起特殊的位置觉和运动觉,并可出现各种躯体反射和内脏反应的变化。

前庭感觉传导 前庭器官的一级感觉神经元的胞体位于前庭神经节内(位于内耳道底),其双极神经元的周围突穿入内耳道底分布到壶腹嵴、椭圆囊斑和球囊斑内,其中枢突在内耳道合并为前庭神经,经内耳道入脑。前庭神经位于前庭蜗神经的内侧部,在小脑下脚进入脑桥下部,绝大多数纤维分为上升和下降二支,终于各个前庭神经核,部分纤维经小脑下脚直入古小脑。

前庭神经核包括前庭外侧核、内侧核、上核及下核等四个主核,来自位觉感受器的纤维,分别投射到相应核群,有明确定位关系。自前庭神经核发出的二级纤维,上、下行于脑干中缝两旁,组成内侧纵束。它广泛地投射到脑干脑神经眼肌运动核团,投射到脊髓各平面的前角以及小脑的特定部位。

从外侧前庭核发出下行纤维,构成前庭脊髓束,分支到各段脊髓前角,是调节伸肌紧张度的重要下传途径,它的分支分布到本侧颈脊髓及腰脊髓的较多,这个束在颈部位于脊髓的侧索,在腰部位于脊髓的前索,各前庭脊髓束的神经末梢,只有在胸髓与前角运动神经元有直接接触,其他部位都找不到直接接触。它的作用在静止时与肌张力的保持有关,在运动时可加强伸肌张力。另有一部分起始于内侧前庭核的下行纤维,沿内侧纵束下行到脊髓,对颈髓运动神经元起抑制作用。前庭脊髓束的作用,有人认为可能是通过加强 γ 神经元的活动,促使肌梭的活动加强来实现的,但也有人认为是通过 α 神经元起作用。

从前庭核群发出到小脑的纤维,起始于下前庭核及内侧前庭核,主要到小脑的结节、小脑舌、绒球小结叶及顶核等部。

前庭核群的上行纤维,进入内侧纵束,有的交叉到对侧,有的从同侧上行,这些纤维主要投射到与眼球运动有关的各种神经核(外展神经核、动眼神经核及滑车神经核)。有一小部分纤维上行投射到Cajal间质核,再向上是否有投射到丘脑的纤维,至今尚未能证明。从前庭核群发出的纤维,有各自不同的投射部位,但也有重叠。因此,当前庭器官受刺激时,可反射性地改变眼外肌的活动,眼球发生不随意的颤动。

内侧纵束的下行纤维,发侧支终于脑干网状结构和迷走神经背核、疑核以及泌涎核等,故前庭感受器受到强刺激时会出现自主神经反射,如恶心、呕吐、面色苍白、心悸和出汗等症状。

前庭反应 前庭反应包括:①半规管感受性反应:如在人以头脚方向为轴旋转加速时,出现眼肌反射活动与头、颈、肢体及躯干等部肌张力的反应。反应的强弱与引起壶腹嵴毛细胞发生倾倒的程度有关。②囊斑(以椭圆囊斑为主)感受性反应:在人体向某一方向加速时,如车、飞机的起与停,乘电梯或直升飞机向上加速或向下加速时所出现的一些反应,总的看来是由地心引力对耳石作用的方向而定。如人体从静止开始向前移动时,耳石因惯性较大而向后拉,同时因地心引力有一个向下的力,这样两者的合力为向后下方,就等于人体向后倾斜时耳石作用的方向,这时人体出现反射性的背侧伸肌紧张性收缩而后仰;反之当人体开始后移,则出现背侧伸肌放松而前屈。当人乘电梯上升时四肢伸肌抑制而腿屈,下降时伸肌收缩而四肢伸直。在人体因体位变动而使囊斑的耳石对毛细胞的作用力方向改变时,可引起颈部肌肉张力的变动,再进一步地影响全身不同部位肌肉的反射性收缩和放松,以维持身体的平衡。

眼球震颤 眼球震颤是指前庭受到刺激时出现的特殊眼球运动,如眼球以上下方向为轴而向两侧转动,称为水平方向震颤,如以水平方向为轴上下转动,称上下震颤;也可以眼球前后方向为轴,称旋转式运动。眼球运动的方式可分为两相,即所谓"快动相"和"慢动相"。运动是从慢动相开始的,即两眼协同地向一个方向慢慢移动,当到达一定程度时,突然以很快的速度移回原位。平常所指眼球震颤的方向是以快动相为标准的。例如,当人开始向右旋转时,眼球慢慢转向左方(即角膜部向左眦移动);当到达一定部位后,突然移向前方。这个突然移动的方向(即向右),就作为眼球震颤方向。通过近来的研究得知,眼球震颤的慢动相才是因前庭受刺激而引起的反射性活动。至于快动相的性质如何,近来多认为并非与慢动相运动不可分开,人在睡眠时或在服用一定药物后,快动相可不出现,而两眼以协调的方式向一个方向转动仍然存在。将内侧纵束在外展神经核以上切断,则两眼协同性的偏向一侧

的反应消失，但快动相还存在。Caspenter 认为，快动相可能是通过网状结构上传到动眼神经核群引起的。

临床上常测定眼球震颤以判定前庭的敏感性。在某些病态情况下，前庭器官过于敏感，当受到刺激后，眼球震颤可持续较长时间。晕船病(包括晕车)时表现的四肢平衡障碍、恶心、呕吐等，是由于囊斑受到不规律的刺激而引起的。但这种人的前庭过敏的症状也有眼震颤的表现。一般测定眼球震颤多选用测定水平方向的眼球震颤。前庭反应与眼球震颤可用转椅法测定，使人坐在转椅上，头向前倾 30°(使外半规管与地面平行)，开动转椅，以每两秒一转的速度作等速旋转。在旋转开始有加速时，观察被试者的一些反应，包括眼球震颤的方向等。以等速运动旋转 10 周后，突然停转，再观察被试者的各种反应。被试者在开始旋转时，眼球震颤的快动相与旋转方向相同。同时身体两上下肢及躯干伸肌张力均有明显变化，向哪一侧旋转，哪一侧的伸肌紧张，而对侧的伸肌张力降低。颈部则相反，对侧的颈部肌肉张力增强，头歪向对侧，在旋转停止时，肌张力及眼球震颤的方向均相反。对水平半规管来说，淋巴冲向前庭时兴奋性加强，反之兴奋性减弱。因而在头直立(而略向前倾)向右旋转开始时，右侧水平半规管的壶腹嵴的兴奋性加强，左侧则减弱，眼球水平震颤的快动相向右。令被试者坐在转椅上，头向一侧斜约 90°(躺在肩上)，使椅旋转，这时受刺激强的为后半规管的壶腹嵴，而这一壶腹嵴是淋巴流向管内时兴奋加强，这时向哪个方向旋转，哪一侧伸肌张力减弱，而眼震颤为上下方向。令受试者头向后仰 60°，这时上半规管约成水平，当椅旋转时，可出现旋转型眼球震颤，即以眼球前后方向为轴而出现震颤。

嗅觉

嗅觉(olfaction)是指辨别外界物体气味的感觉，由物体发散于空气中的气味分子作用于鼻腔上部嗅细胞，产生兴奋冲动，再经传导到达大脑皮质产生嗅觉。它是整个嗅觉传导的统一活动结果。在人类，嗅觉已不如动物那样发达。人类的嗅觉发展水平，不及视觉和听觉，但在盲人或聋哑人中，可有一些发展。

嗅上皮　嗅粘膜上皮称嗅上皮，为假复层柱状上皮，由嗅细胞、支持细胞和基细胞构成。嗅粘膜位于上鼻甲和上鼻甲相对应的鼻中隔部分，因某些细胞含有色素颗粒，呈浅黄色，面积约 500mm²。

嗅细胞为嗅上皮内的双极神经元，为嗅觉的感受器。嗅细胞核圆形，着色深，位于细胞中部。胞体内含有少量粗面内质网，核上区有高尔基复合体。树突伸向上皮游离面，粗约 1μm，内含微管，其末端膨大呈小球状，称嗅小泡或嗅小结，内含基粒、线粒体和滑面内质网。从嗅小泡向各个方向发出 10—15 条纤毛，类似海葵触手，它们随吸人的气流而不断摆动，来捕获气体分子，以感受刺激。嗅细胞在细胞核以下变细形成轴突，其直径约 0.2μm，轴突穿过基膜后，许多轴突被神经膜细胞(Schwann cell)包绕成束，形成嗅丝，即嗅神经，约 20 余条，穿过颅前窝筛孔，直接进入同侧嗅球，与帽状细胞的树突形成突触结构，称嗅小球(olfactory glomerulus)。人的嗅粘膜中约有 10^7 个嗅细胞。

支持细胞数目最多，呈高柱状，其顶部有许多微绒毛，核位于细胞浅部。胞质中含有棕黄色的色素颗粒，使嗅粘膜呈浅黄色。支持细胞与嗅细胞之间有连接复合体。一般认为，支持细胞相当于神经胶质细胞，除支持作用外，支持细胞和嗅觉的关系尚待研究。基细胞位于上皮基部，细胞为锥形，包绕嗅细胞轴突的周围，核小，染色深。其分化程度低，有分裂能力，并可分化为其他种上皮细胞。

嗅觉敏感度和嗅觉机制　人们对不同物质的嗅觉敏感度有很大差异，当空气中含有麝香 0.000 04mg/L 时人即可嗅出，而对乙醚则需达到 5.833mg/L 时才能嗅出。人对各种气味的辨别，大致是通过四种基本嗅觉组合而完成的，即香、腐臭、酸和焦气味(或糖味)。嗅觉还常与其他感觉混合起来，成为一种综合感觉。如薄荷和樟脑的清凉觉则常常混有冷觉的成分。嗅觉很容易发生适应，但并非嗅觉的疲劳。当人们在长期腐臭的环境下生活或工作时，对臭味已不敏感，但仍可嗅出香花，这说明嗅觉并没有疲劳。

关于嗅觉刺激的感受机制已有不少研究报道。关于嗅刺激的分子机制有几种学说。近年来(1991 年)嗅觉研究获得重大突破，有人在嗅觉机制的研究过程中发现嗅神经元(嗅细胞)的纤毛上有一种能捕获气味分子的受体及细胞内控制受体合成的基因。在鼠鼻细胞内已发现了一大批(100 多种)与嗅觉形成有关的嗅觉受体基因。据估计嗅觉受体基因可能多达 1 000 种。目前进一步的工作是要确定所找到的受体能与气味分子相结合，甚至把每一种受体基因与气味分子一一对应起来，嗅觉研究才会成功，并进一步弄清嗅觉形成的机制。

嗅觉传导路　嗅觉的传入途径较为特殊，一般认为不通过丘脑。据估计人大约能区分 10 000 种不同的气味。当人用鼻吸气时，悬浮在空气中的气味分子随气流进入鼻腔，与鼻腔上部嗅粘膜内的嗅细胞相接触，产生嗅觉冲动。嗅细胞为双极神经元，其中枢突组成嗅神经，穿筛孔终于同侧嗅球。嗅球位于额叶底面，内有帽状细胞和刷状细胞。嗅神经的末端分支与帽状细胞形成突触结构(嗅小球)。嗅球内帽状细胞和刷状细胞发出的轴突组成嗅束，向后到达嗅三角处，分别形成外侧嗅纹与内侧嗅纹。由于内、外侧嗅纹也被覆残存的皮质成分，故亦称为内、外侧嗅回。散在于嗅束中的细胞统称为前嗅核，它接受嗅束纤维的侧支，发出的纤

维加入嗅束,有些纤维经前连合投至对侧的嗅球。对侧嗅纹被认为是传导嗅觉冲动的主要途径,它经过岛回到达海马旁回前端梨状叶或梨状皮质。梨状皮质在胚胎时期略呈梨形,位于嗅沟的内侧,由前梨状区、杏仁周区和内嗅区组成。前梨状区即外侧嗅回,直接接受嗅束的纤维。杏仁周区与前梨状区联系密切,内嗅区占海马旁回的前部,亦接受嗅束的纤维。当梨状叶受损时,临床上可发生幻嗅。严格地说,只有直接接受嗅球和嗅束纤维的皮质区,即梨状叶或梨状皮质,才是真正感知嗅觉的皮质区。因此,将嗅球、嗅束、嗅纹和梨状叶总称为嗅脑,在结构上属于旧皮质。嗅觉皮质特别是梨状叶(又称外侧嗅区)与边缘系统的结构(下丘脑、海马、隔区和扣带回等)纤维联系密切,嗅觉刺激可通过上述结构影响脑干和脊髓的自主神经核,引起内脏反应以及激起情绪活动。如芳香食物可引起泌涎反应,恶臭可引起恶心、呕吐等反应,也可促使情绪激动等。

味觉

味觉(gustation 或 taste)是指舌等器官与液体或溶解于液体的化学物质接触时所产生的感觉。它是一种化学感觉。外界物质的适宜刺激,作用于口腔的味蕾,产生兴奋冲动,再传入大脑皮质而引起味觉。它是整体神经活动的结果。

味蕾 味蕾是味觉感受器。人类的味蕾大部在口腔内,主要分布在舌上,以舌尖的菌状乳头和舌根的轮廓乳头为最多。此外,咽、软腭和会厌等处粘膜上也有分布。成人味蕾的总数约为 100 000 个。味蕾在粘膜内,是由 20—30 个上皮细胞组成的长形成束细胞群,占粘膜上皮的全层,长轴与表面垂直,周围有粘膜上皮包围,底部位于基膜。它们的顶部较细,借粘膜上皮围成的味孔通连口腔,状似花蕾。食物中可溶性的有味物质侵入味孔,味蕾随即感受刺激。光镜的研究可见味蕾有味细胞、支持细胞和基底细胞三类。味细胞位于味蕾中央,呈梭形,顶部有细突起伸入味孔,称味毛;底部有味觉传入神经末梢终止。电镜下见味蕾有 4 类细胞,但对各型细胞的功能仍所知很少。

味蕾能感受味觉的刺激,它所接受的味觉刺激有甜、酸、苦、咸等四种。舌尖对甜和咸最为敏感,舌两侧缘对酸最敏感,舌根对苦味最敏感。但感受这些物质的位置存在着个体差异。中国古代把人的味觉分为甜、酸、苦、辣、咸五种。其中辣觉并非由味细胞所感受,而是由于口腔的神经末梢受到某些化学性刺激而产生的热觉、痛觉与其他味觉混合而成的一种综合感觉。人的味觉有时可反映刺激物的化学成分,如 H^+ 可引起酸觉,NaCl 可引起咸觉,糖可引起甜觉,奎宁可引起苦觉等。

味觉传导路 味觉传导路也借三级神经元与大脑皮质的味觉区相连,其第一级神经元的细胞体位于面神经的膝神经节,舌咽神经的下神经节(岩神经节)和迷走神经的下神经节(结状神经节)内,都是假单极神经元。膝状神经节细胞的周围突经面神经的鼓索加入舌神经,分布于舌前 2/3 的味蕾。舌咽神经的下神经节细胞的周围突经舌咽神经的舌支分布于舌后 1/3 的味蕾。迷走神经的下神经节细胞的周围突经迷走神经咽支,分布于咽、软腭和会厌的味蕾。三者的中枢突入延髓,终于孤束核上端,此部又称味觉核。由孤束核起始为第二级神经元,发出纤维沿内侧丘系上行止于丘脑腹后内侧核。由丘脑腹后内侧核起始为第三级神经元,其轴突加入丘脑皮质束,经内囊投射到大脑中央后回盖部与岛叶移行区(43 区),恰在躯体感觉区的舌代表区附近。有关临床和实验的证据均支持上述味觉区的存在。当患者在清醒状态,此区受刺激时,可产生味的感觉。进食时,味觉冲动还可经孤束直接传入上涎核和下涎核,再经此发出冲动传至腮腺和颌下腺,促进唾液腺的分泌。

皮肤感觉

皮肤感觉(sensation of the skin)是指外界适宜刺激(痛、温、触或压觉刺激)作用于皮肤相应感受器,转化为神经冲动,经各自传导路到达大脑皮质,引起不同的反应。所以,皮肤具有痛、温、触、压觉等。皮肤覆盖于人体躯干、四肢和头面部的表面,并在体表的自然开口处与粘膜连接,各部位的感觉传导也略有不同。

皮肤感受器 皮肤内含有丰富的游离神经末梢和多种被囊神经末梢,从外界接受刺激,而调节人体活动。游离神经末梢分布于表皮中,最细的有髓神经或无髓神经纤维从皮肤深部真皮层或固有层的结缔组织伸达表皮之前先失去髓梢,末梢的分支散布到上皮细胞之间,感受痛等刺激。有被囊的神经末梢大小与形态均不相同,但都有结缔组织细胞和纤维构成的被囊包裹,如分布于指腹等处皮肤的真皮乳头中椭圆形的触觉小体,传入纤维为 A_β(Ⅱ)型,具有快适应性的特征,一般认为具触觉功能;位于皮肤的真皮深部以及体内其他部位的环层小体,有髓的 A_α(Ⅰ)型神经纤维进入被囊后失去髓鞘,裸露的纤维至内棍中心成为膨大的终末段而终止,终末内有线粒体、致密核心小泡、微丝和微管等,一般认为管理压觉和振动觉等。皮肤内感受器类型见"皮肤"条。

躯干、四肢的触、压觉传导路 当物体与皮肤接触时,产生触或压觉,其中具有辨别性的精细触压觉传导路(见"本体感觉"条)。这里讨论轻触(如以羽毛或棉絮轻划皮肤)或粗略的触压觉。躯干、四肢的触压觉传导路,第一级神经元的胞体为脊神经节的大、中型假单

极神经元，其周围突组成脊神经的感觉纤维，末梢分布于皮肤的触、压觉感受器(触觉小体、环层小体等)，中枢突经后根内侧部的粗纤维进入脊髓后索，上升1—2节段后终于脊髓灰质第Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ层细胞，它们是第二级神经元。二级神经元发出的轴突构成二级纤维，大多数经白质前连合交叉至对侧前外侧索，参与对侧的脊髓丘脑前束，少数不交叉的纤维，加入本侧脊髓丘脑前束。此束见于脊髓全长，至延髓中上段时，位于下橄榄核的背外侧，与脊髓丘脑侧束合并成脊髓丘系。此传导路的第三级神经元的起止与脊髓丘脑侧束相似。它除传导粗略触压觉外，可能还带有情感特性(愉快或不愉快)、痒和瘙痒等感觉。当薄束和楔束完好时，此束的损伤不引起明显的症状。有人对脊髓丘脑前束是否专司传导触压觉冲动，而脊髓丘脑侧束只传导痛、温觉冲动曾提出异议，因为从形态上看，传导痛温觉、触压觉的纤维在此两束混杂在一起，难以分开。有关头面部的触、压觉传导路由三叉神经传导(见“痛觉”条)。

皮肤的痛温觉传导见“痛觉”条。

本体感觉

本体感觉(proprioceptive sensation)又称深部感觉(deep sensation)，是指来自肌腱、关节等的感觉，传递辨别触觉(触觉和压觉)和振动觉(位置觉和运动觉)等。在肌、腱和关节内的感受器对机体正常姿势的维持和运动的精确协调起着重要作用。机体借助于这些感受器的冲动及其传导，就能感受到身体在空间中的位置、姿势以及各部的被动与主动运动情况。

肌和肌腱中的感受器分别为肌梭和腱梭；在骨和皮肤有环层小体；关节中的几种感受器合称为关节小体。肌的牵拉或收缩状态、关节的角度变化等都是这些感受器的适宜刺激。当肌被牵拉伸展时，肌梭和腱梭都兴奋发放冲动；但肌收缩时，肌梭停止发放冲动，而腱梭因伸展而发放冲动；肌处于安静状态时，肌梭发放冲动，而腱梭则冲动较少。

由肌梭发出的传入纤维有Ⅰ类纤维(直径12—20μm)和Ⅱ类纤维(4—12μm)。腱梭和关节小体的传入纤维多属第Ⅰ类纤维。两类纤维相比较，除Ⅱ类纤维的阈值较高以外，在功能上差别不大。另外，肌、关节中还有更细的传入纤维即Ⅲ类纤维。它的功能似乎与姿势、运动的调节关系不大，它主要接受伤害性刺激，传导痛觉传入冲动。这类纤维在关节分布较多，所以关节受伤害性刺激时，容易引起明显痛觉。

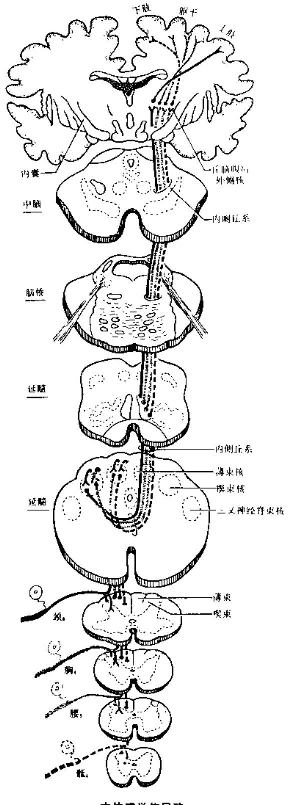
本体感觉传导路除传导来自肌、腱、关节感受器冲动的本体感觉外，还传导皮肤的精细触觉或辨别性触觉(如辨别两点距离、物体的纹理粗细等)。本体感觉和精细触觉传导路可分为两部分：其一路纤维上行经背侧丘脑中继后到达大脑皮质，唤起意识性感觉，称为意识性本体感觉传导路；另一路纤维则抵达小脑，引起反射性活动，不产生意识性感觉，称为非意识性本体感觉传导路。

意识性本体感觉传导路　(1)躯干和四肢的本体感觉传导路：此传导路由三级神经元组成。第一级神经元是脊神经节内大型假单极细胞，纤维较粗，周围突到达四肢、躯干的肌、腱和关节的感受器，中枢突经后根的内侧部进入脊髓后索，分为长的升支和短的降支。升、降支沿途发出侧支，直接或通过中间神经元与前角运动神经元形成突触，构成脊髓的反射弧。来自不同节段的脊神经节细胞的升支，在后索中按局部定位排列：来自胸$_4$以下的纤维，占据后索的内侧部，形成薄束；来自胸$_4$以上的形成楔束，占据后索的外侧部。来自骶、腰、胸、颈的纤维，在后索中由内向外逐层排列。薄束和楔束上行，分别终于延髓下段的薄束核和楔束核，终止的纤维仍保持着后索中的定位关系。薄束、楔束核为此传导路上的第二级神经元，发出的轴突向腹内侧弓行，称为内弓状纤维，越过中线，左右交叉，称为内侧丘系交叉(感觉交叉)。交叉后的纤维转折上行，组成内侧丘系。内侧丘系位于锥体的背侧，在中线两侧排成矢状位的纤维板，来自楔束核的纤维位于内侧丘系的背侧，来自薄束核的位于腹侧。到达脑桥时，内侧丘系腹侧份纤维向外侧移位，于是此系纤维形成横列。在中脑上丘平面，被盖部出现了红核，内侧丘系则居此核背外侧。再向上行进入间脑，内侧丘系终止于第三级神经元——背侧丘脑腹后外侧核。自腹后外侧核发出的纤维，参与组成丘脑中央辐射，经内囊后脚止于中央后回的上2/3区域，中央旁小叶后部和中央前回(图)。

此传导路受损伤，在伤侧主要发生本体感觉和精细触觉消失或减退症状。病变若侵及后索，则出现正常运动姿势与本体感觉丧失，称为感觉性运动失调。患者虽可依靠视觉行走，但呈“操正步”样病态步伐；一旦遮住视线，易跌倒，其精细触压觉也有所丧失。

(2) 头面部本体感觉传导路：头面部的面肌、咀嚼肌、眼球外肌和舌肌等的本体感觉传导途径尚欠明了。已经研究证实，这些肌中都含有数量不等的肌梭或类似肌梭样的感觉神经末梢。

三叉神经中脑核自三叉神经入脑平面一直向上伸延到中脑中央灰质的边缘处。就目前所知，这是与咀嚼肌和眼球外肌本体感觉有关的唯一的一个细胞柱。三叉神经中脑核大多数为假单极神经元，但也有双极和多极的。自此核发出的三叉神经中脑束，经三叉神经运动根进入下颌神经，分布到咀嚼肌的牵张感受器。三叉神经中脑束也发出侧支止于三叉神经运动核，如此形成一个单突触的反射弧，下颌反射(轻叩微张的下颌中部，闭口)大概就是通过这个反射弧完成。生理实



本体感觉传导路

验也证实,当牵拉咀嚼肌时在三叉神经中脑核可记录到短潜伏期的动作电位。根据上述诸事实,一般认为三叉神经中脑核与传导咀嚼肌的本体感觉以及牙、牙周、颞下颌关节的压觉有关。

非意识性本体感觉传导路 此类传导路由两个神经元组成。第一级神经元是脊神经节细胞,第二级神经元主要位于脊髓灰质。自脊髓发出的纤维经小脑脚进入小脑皮质,将肌、腱等信息传至小脑,不唤起意识感觉。第一级神经元是脊神经节内的大、中型细胞,其周围突分布于肌、腱、关节和皮肤等处感受器,其中枢突经后根内侧进入后索,分成上行支,其终支或侧支终于第二级神经元。第二级神经元胞体位于脊髓灰质的不同部位和延髓的楔束副核,它们发出的纤维组成4个纤维束:①脊髓小脑后束:起自胸核(颈$_8$—腰$_3$),发出纤维上行于同侧外侧索的后外侧缘,经小脑下脚入小脑前叶。主要传递躯干下部和下肢的冲动。②脊髓小脑前束:起于腰骶段Ⅴ—Ⅶ板层的外侧部,主要为对侧纤维,行于脊髓小脑后束的前方,经小脑上脚入小脑前叶,传递下肢的冲动。③楔小脑纤维:起自延髓的楔束副核,形态上与胸核相似,发出纤维在同侧楔束内上行,进入小脑下脚入小脑前叶。认为与脊髓小脑后束对应,而传递上肢的冲动。④脊髓小脑吻侧束:其起点至今不清,在猫中确定纤维经下脚和上脚入小脑前叶。认为与脊髓小脑前束相对应,而传递上肢的冲动。

若两侧脊髓小脑束受损,可引起肌张力减退和运动失调,但本体感觉并未丧失。

痛觉

痛觉(pain sensation)是指伴有实际存在的或潜在性的组织损伤而出现的一种不愉快感觉和情绪反应。

当人体组织内的感觉神经末梢(感受器,receptors)受到机械的、温度的、化学的或其他类型的刺激,达到一定的阈值,便产生神经冲动,通过传入神经纤维逐级传到大脑皮质便会产生感觉。痛觉与正常情况下的感觉,如视、听、位、嗅、味、触、压、温和振动觉等不同,引起痛的刺激,一般认为是强烈的、伤害性的刺激,也即伴有实际存在的或潜在的组织损伤。感受痛刺激的感受器,一般称为伤害性感受器(nociceptors),广泛存在于皮肤、皮下组织、骨膜、关节、肌肉和内脏等处。它们接受伤害性的机械、温度或化学性刺激,产生神经冲动传入中枢。痛觉对机体具有保护功能。伤害性感受器是高阈值的感受器,其形态主要是游离神经末梢。传入痛觉的神经纤维是无髓的C(Ⅳ类)纤维和薄髓鞘的Aδ(Ⅲ类)纤维,直径均较细,前者传导慢,引起慢痛(slow pain)或灼痛(burning pain);后者传导快,产生快痛(fast pain)或刺痛(pricking pain)、锐痛(sharp pain)。但是这两类纤维组织也传导温、冷、触觉的刺激,而且传导伤害性刺激可能还有粗纤维。对伤害性感受器能产生有效影响的化学刺激物有:组胺、P物质、缓激肽和其他一些多肽、钾离子、5-羟色胺、乙酰胆碱、前列腺素E、高渗盐水、强酸和强碱等。伤害性冲动传入中枢后,不仅会产生痛的感觉,同时,还会引起某些体躯或内脏的反射,激素水平的变化并伴有异常的、不愉快的情绪反应等。痛觉的存在一般总是提示身体的某一

部位、某一组织受到了某种性质或程度的伤害。有些情况伤害的部位可能已不再存在，如乳房或肢体切除后仍可出现幻肢痛。有极罕见的人，先天就缺乏痛觉，这样，就丧失了对伤害性刺激的这一重要的防御保护功能。

痛觉传导路　传导痛觉和温度觉信息的传导路纤维相同，故痛觉传导路又可称为痛、温觉传导路。

躯干、四肢痛、温觉传导路　该传导路由三级神经元组成。第一级神经元为脊神经节内的中、小型假单极神经元，其周围突的末梢分布于皮肤、粘膜等处的痛、温觉感受器。中型假单极细胞的纤维是薄髓鞘的Aδ纤维；小型假单极细胞的纤维是无髓鞘的C纤维。它们的中枢突经脊神经后根进入脊髓的背外侧束(Lissauer束)，上升或下降1—3脊髓节段，并沿途发出侧支。再分支终止于脊髓灰质Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ层痛、温觉传导路的第二级神经元。胶状质的细胞发出纤维虽经背外侧束上、下行数节，最后仍终于胶状质，并不成为痛、温觉传导路的第二级神经元。第二级神经元的树突伸向胶状质等处，与第一级神经元的升、降、侧支形成突触，发出的长轴突经中央管前方的白质前连合交叉到对侧外侧索前部，组成脊髓丘脑侧束上行。在脊髓灰质内，第一级传入纤维可通过中间或联络神经元的多突触联系，达到前角运动神经元，引起脊髓反射。白质内的脊髓丘脑侧束，在脊髓小脑前束的内侧上行，上升的纤维按躯体各局部排列成斜行的板层，节段水平越低，越靠背外侧，至延髓中上部，该束纤维位于下橄榄核与三叉神经脊束和核之间，并与脊髓丘脑前束合并，称为脊髓丘系。在脑桥和中脑，位居内侧丘系的外侧，至背侧丘脑止于第三级神经元——腹后外侧核等。腹后外侧核发出的纤维，经内囊后肢终于大脑皮质中央后回上2/3和中央旁小叶后部(3、1、2区)的第一躯体感觉区和中央后回下方的岛盖皮质即第二躯体感觉区。在大脑半球的代表区呈躯干、四肢倒置的体位投影。自脊髓直达腹后外侧核的少突触长距离纤维，在灵长类才趋发达，故称为新脊髓丘脑束，根据其位置又叫外侧痛系，可能与传导迅速和定位精确的快痛有关。另外，痛觉也可通过脊髓－网状－丘脑系统向上传导，其路径是通过脊髓丘脑侧束和脊髓网状束的侧支和终支，经脑干网状结构多次中继，止于背侧丘脑的中央中核、束旁核、中央外侧核、丘脑后核簇和板内核群，并弥散地投射到大脑皮质广泛区域、下丘脑和边缘系统。此通路可称为旧脊髓丘脑束或内侧痛系，与传导弥散而缺乏定位的慢痛有关，并伴有强烈的情绪反应，此束在发生上是古老的。有人把脊髓网状纤维、脊髓中脑纤维和旧脊髓丘脑束合称为旁中央上行系统，由于此系统尚通过脑干网状结构，故痛刺激会引起呼吸和心血管反射。躯体的痛觉信息传递还不限于这两条通路，脊丘系的通路有交叉或不交叉的上行纤维，所以单侧切断脊丘系或切断一条通路的止痛手术，都是缺乏长期镇痛效果的。背侧丘脑对痛觉信息有一定的整合功能，因此在间脑水平就有痛觉的感知。

头面部痛温觉、触压觉传导路　头面部皮肤、鼻腔和口腔的粘膜、牙齿和部分硬脑膜的痛、温觉和触、压觉全由三叉神经传导。只有外耳道和耳甲的皮肤感觉，是经面、舌咽和迷走神经传入中枢。此传导路亦由三级神经元组成。

第一级神经元分别位于三叉神经节(半月神经节)中的假单极神经元(Ⅴ)、面神经的膝状神经节(Ⅶ)、舌咽神经的上神经节(Ⅸ)和迷走神经的上神经节(Ⅹ)内，其周围突分布至头面部皮肤和眼球、眶、鼻腔、鼻旁窦和口腔粘膜等处的感受器。三叉神经中枢突进入脑桥后的降支和Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的中枢突组成三叉神经脊髓束，主要传导痛、温觉，止于三叉神经脊束核；升支传导触、压觉，主要止于三叉神经脑桥核。由三叉神经三个支来的纤维，在三叉神经脊髓束内定位排列，并都有纤维终止于脊束核的尾核份，故在第Ⅳ脑室下角的闩(obex)以下切断三叉神经脊束，可引起颜面部痛觉消失。三叉神经脑桥核和脊束核发出的二级纤维，越边组成三叉丘系，伴内侧丘系上行，止于背侧丘脑的腹后内侧核。自此核发出的第三级纤维经内囊后肢，投射到中央后回的下部。此通路中三叉丘系或以上的部分损伤，对侧头面部出现浅感觉障碍；若损伤三叉神经脊髓束，则浅感觉障碍在同侧。

痛觉的调制　传统观念认为，痛觉来自周围的痛觉感受器的冲动，通过一个直接的、线性的投射系统，传导到脑内一个假定的“痛觉中枢”。近年来一系列神经解剖、神经生理、神经生化和神经药理的研究，以及临床病例的观察显示，痛的强度还受到周围和中枢神经系统许多部位的调制，这种调制作用存在于几乎整个伤害性传入通路的各个突触部位。

周围神经内的粗直径纤维，将来自肌肉、皮肤、韧带和关节等深浅组织内机械性感受器的冲动，经后根内侧部分传入脊髓，其侧支兴奋后角Ⅱ层的胶状质细胞，胶状质内存在轴－树、轴－轴、树－树等多种类型的突触，因此有可能产生突触前抑制、突触后抑制。“痛觉闸门学说”提出胶状质的中间神经元对感觉初级传入的末梢产生突触前抑制，因此可以减少伤害性信息的传入，起着“闸门”样的作用。胶状质内中间神经元还可能接受脑干下行抑制系统下行纤维的调制，释放脑啡肽，兴奋初级传入纤维末梢的阿片受体，使末梢的膜电位降低，动作电位减小，P物质或其他递质释放减少，痛觉冲动的传入受到抑制。所以粗纤维传入冲动，以及脑干下行抑制系统的激活与痛的程度有密切关系。推拿与按摩的手法广泛刺激了外周机械感受器，兴奋粗纤维，所以能减轻疼痛。疱疹病人常伴有剧烈的疼痛，被认为是支配机械感受器的粗纤维及其脊

神经节内的大型假单极神经元受到了选择性的破坏所致。针刺可以激活脑干下行抑制系统，因此在脊髓水平就对伤害性信息的传入起部分抑制作用。

痛觉在脊髓以上的各级中枢都得到调制，如丘脑、脑干网状结构和大脑皮质。同时激活内源性痛觉调制系统，这系统主要指由脑干中央皮质、延髓腹内侧网状结构，还涉及一部分脑桥背外侧网状结构所组成的下行抑制系统，中脑中央灰质的下行索需经延髓腹内侧网状结构中的中缝大核或网状巨细胞旁核，沿背外侧索下行到脊髓后角，以抑制伤害感受性信息的传递。此下行通路的递质尚未完全明了，中缝大核的下行纤维是5-HT能，并且还有阿片镇痛机制的参与。

大脑皮质的额叶等部位发出的皮质-网状纤维兴奋性提高时，对伤害性冲动的抑制效应就会加强；而在脊髓水平，伤害性冲动的向心投射，既受到大脑皮质的正反馈，也受到大脑皮质负反馈的调制。这种调制增加了痛的主观成分。伤害性冲动经过背侧丘脑换元，到达大脑皮质的不同部位，产生了痛的知觉、情感和记忆等不同效应；反之，皮质对丘脑的下行纤维起了逆行抑制作用，使痛减轻。当内囊或丘脑某些部位的损伤阻断了皮质对丘脑的逆行抑制通路时，会产生临床上所谓的丘脑痛综合征。

丘脑-皮质投射纤维终止的大脑皮质各区神经元的兴奋性，还持续地接受脑干网状系统吻侧部(如中脑网状结构)发出的网状-皮质投射纤维(可经某些丘脑核团中继)的调制，这种调制一般起易化作用。这个由吻侧网状系统和丘脑板内核群等中继核团发动的皮质兴奋系统，使大脑皮质各区持续保持一定的兴奋状态。病人对痛的知觉和情感状态，始终受到这个系统兴奋程度的调节。如持续忧虑状态、慢性呼吸道疾患、服用少量酒精、咖啡或茶等，可使痛变剧；情绪稳定(如受暗示的作用)、开始入睡、服用大量酒精等，可使痛减轻。此系统的兴奋性增强，不但使痛变得强烈，而且更局限和更容易被持久、清晰地记忆。所以，病人对痛的强度、局限性和记忆的精确和持久性，不仅仅取决于周围伤害性的物理或化学性刺激的强度，还受到来自周围神经、脊髓、脑干、丘脑直至大脑皮质不同水平的中枢调制。

痛觉的测量　研究痛觉时，通常测量的指标，包括主观指标和客观指标两类。主观指标有受试者用语言报告有痛觉时所受的最小刺激量即痛感觉阈(痛阈)和受试者能耐受的最大伤害性刺激量即耐痛阈等。客观指标又称痛反应阈，是指引起躯体反射(如屈肌反射、甩头、甩尾和嚎叫等)和内脏反应(血压、脉搏、瞳孔、呼吸、血管容积、皮肤电反射、皮肤温度等变化)所需用的最小伤害性刺激量。但所有这些指标，大多是非特异性的，故常需采用多指标综合性研究。另外，还采用电生理指标，在痛觉传导路上记录伤害性刺激的电变化，它具有反应潜伏期较长、呈高频长串放电、对连续刺激不易适应和可被吗啡类镇痛药所抑制等特点。

针刺镇痛　针刺兴奋了穴位深部的各类感受器，主要沿Ⅱ(Aβ)、Ⅲ(Aδ)类神经纤维传入脊髓。针刺信息一方面在脊髓后角和伤害性刺激的传入信息相互作用，调节了痛觉反射；另一方面大部分针刺信息沿对侧前外侧索上行，在中枢各级水平激活了与内源性痛觉调制有关的结构(如尾核、丘脑中央中核、扣带回前部、隔区、视前区、下丘脑某些核团、中脑中央灰质、中缝背核、中缝大核等)和中枢神经递质系统。这些结构和物质在中枢各级水平调制着针刺信息和伤害性刺激的信息间相互作用，抑制了伤害性刺激的传入信息，从而产生针刺镇痛效应。

内阿片肽是针刺镇痛的重要递质，针刺可以激活内阿片肽能神经元，使内阿片肽释放增加，产生镇痛作用。中枢内乙酰胆碱能系统，5-羟色胺能系统的活动增强、释放增加都可以增强针刺镇痛。脑内去甲肾上腺素拮抗针刺镇痛，而下位脑干发出的去甲肾上腺素能下行纤维在脊髓释放去甲肾上腺素却有利于针刺镇痛，中枢多巴胺系统在针刺镇痛中的作用尚无定论，有人认为多巴胺系统的功能增强可明显对抗针刺镇痛，但也有相反的意见。脑内γ-氨基丁酸能系统对针刺镇痛有拮抗作用。

牵涉痛　牵涉痛(referred pain)是指某些内脏疾病在引起内脏痛时，往往可在某一躯体或内脏的部位感觉到疼痛或感觉过敏；或某些躯体部位的疾患在引起躯体疼痛的同时，也可引起某一内脏或躯体部位的疼痛或感觉过敏，这种现象称为牵涉痛。例如，心绞痛的患者常感到左肩、左臂内侧或左侧颈部疼痛；胆囊炎症时，右肩部发生疼痛；阑尾炎患者最初会感到上腹部或脐周围疼痛等等。了解牵涉痛的现象对于临床正确地诊治疾病有重要的意义。牵涉痛的机制目前还不十分清楚。但许多生理学和形态学研究的结果已证明，牵涉痛发生的原因主要是痛觉传入途径与发生牵涉痛部位的感觉传入途径上有冲动的会聚。这种会聚可以发生在各级神经中枢，如丘脑、脑干或脊髓灰质的后角，也可发生在脊神经节。近年来的研究报告提出，脊髓灰质的后连合核是许多内脏和躯体传入冲动的会聚部位。另外脊神经节内假单极神经元的周围突可以分支投射到内脏(胃)和躯体(背肌或腹壁)的不同部位，这一实验证实了内脏和躯体的传入冲动可在脊神经节会聚。还进一步确定这个分支投射细胞含有降钙素基因相关肽(CGRP)，后者被认为可能是一种致痛物质，与痛觉传导有关，并在传导中起兴奋作用。这样对牵涉痛机制解释可能是：第一，中枢神经系统对于痛觉冲动的真实起点作了错误的判断(把来自胃的原发性疼痛，误解为躯体部位的疼痛)，所谓“轴突分支-中枢误译机制”。第二，在疼痛部位神经末梢释放出化学物质

（如在躯体部位释放出 CGRP），再次引起痛觉冲动，因此，在疼痛部位（躯体）确实有自己的起点，所谓"轴突分支－外周化学机制"。开始时第一因素比较重要，以后第二因素逐渐重要，在后期占了优势。但牵涉痛的机制解释并非这一些，内脏痛觉可在体壁的一个或几个节段上感觉到，牵涉的躯体和内脏部位可更多，疼痛部位释放的递质种类以及如何作用该部位引起疼痛等问题，有待进一步研究。牵涉痛机制的研究也有利于揭示中国中医学关于内脏体表相关联的理论和治疗的神经生物学基础。

残肢痛　是在病人截肢后，感到肢体残端剧烈疼痛，而且局部极度敏感，轻微触碰即引起疼痛加剧。原因可能是截肢后，在残端的大神经形成神经瘤，薄髓鞘纤维和无髓鞘纤维（Aδ 和 C 纤维）长出芽肢至神经瘤，这类纤维的异常放电类似伤害性刺激传入中枢神经系统，引起疼痛或痛敏。交感神经的传出活动可加重这种现象。

幻肢痛　是病人在截除肢体后，常有肢体依然存在的幻觉，称为幻肢，其中一部分病人的幻肢发生剧烈疼痛，称幻肢痛。幻肢痛可能是由于截肢后，经由粗神经纤维进入脊髓的冲动，对细纤维的痛觉传入抑制减少，或一部分失去传入纤维支配的脊髓灰质神经元与其他神经纤维的分支形成突触联系，这种异常的神经再支配也诱发疼痛。

内脏痛　见"内脏感觉"条。

痛觉引起的瞳孔扩大的传导途径，目前尚未确知。但有实验指出了一个路径，它自额叶皮质至丘脑下部的后区（皮质下自主性中枢）。这些纤维自丘脑下部下行，经过脑干的网状结构，止于脊髓的侧角上部。后者发出节前纤维经交感干颈上神经节，节后纤维沿颈内动脉丛、眼动脉到达虹膜的开大肌。这可解释严重的疼痛和情绪变化时，产生反射性瞳孔扩大症状。

痛是许多疾病的常见症状。解除痛除了治疗原发疾病外，还要根据痛的性质等采取不同的镇痛方法。镇痛的目的一是抑制痛的感受，二是抑制由痛引起的情绪反应等。目前应用的镇痛方法主要有两大类：第一，用药物（如镇痛药和局麻药等）或外科手术等方法阻断痛觉冲动的产生、传递或感知；第二，用针刺镇痛、经皮肤电刺激神经镇痛、刺激脊髓后柱镇痛和脑刺激镇痛等刺激疗法镇痛，以激发体内痛觉调制系统的活动，从而抑制痛。

内脏感觉

由内脏感受器（又称内感受器）接受来自内脏的刺激，产生兴奋冲动传到中枢而引起的感觉，称为内脏感觉（visceral sensation）。

内脏感觉可区分为一般内脏感觉和特殊内脏感觉两大类。一般内脏感觉是指来自全身各内脏器官、心血管和腺体的感觉。特殊内脏感觉包括嗅觉和味觉两种，详见"嗅觉"条和"味觉"条。

内脏器官、心血管和腺体都有丰富的感觉神经末梢，即内感受器。按适宜刺激的性质，内感受器可分为化学的、机械的、温度的以及痛觉感受器等多种类型。内感受器受到刺激，达到一定的阈值，使兴奋产生传入神经冲动，经内脏感觉神经纤维传到中枢。内脏感觉神经纤维的数目，比一般体表感觉神经纤维的数目少，它们混在交感神经或副交感神经中。内脏传入冲动或沿脊神经后根进入脊髓，或沿脑神经进入脑干。中枢神经系统根据这些信息，或直接通过内脏传出纤维，或间接通过体液，调节各内脏器官以及心血管和腺体的活动。

内脏感觉指疼痛、恶心、饥饿、舒适或不适以及其他模糊的感觉。内脏感觉或反应多无意识或仅模糊觉得。内脏感觉的特点：①在一般情况下人们不易感到，如心跳、血管舒缩和胃肠的蠕动等。手术时手抓、挤压、切割或烧灼内脏，病人可能并不感到痛，这是因内脏某些部位神经分布相对稀少，痛阈较高，但不管意识与否，内脏的传入冲动总是不断地传到皮质下中枢和大脑皮质。当脏器活动强烈，如胃发生饥饿收缩、直肠和膀胱充盈或手术中被牵拉过猛时，即可产生各种内脏感觉。当脏器过度膨胀，或内脏平滑肌痉挛包括血管平滑肌痉挛，或因缺血而致代谢产物聚集时，刺激痛觉感受器可产生内脏痛。②传入途径比较分散，一个脏器的感觉可经几个节段水平的脊髓传入中枢，一条脊神经又可含有几个脏器的传入纤维。因此，内脏痛常表现为弥散、定位不准确。

内脏感觉传导路目前尚不十分清楚。在周围神经中，内脏传入纤维与交感和副交感的运动神经纤维伴行。这些纤维中，来自肠系膜内环层小体的为粗的有髓纤维，来自弥散的游离神经末梢的多为薄髓和无髓纤维。内脏感觉神经元的胞体，位于脊神经节和脑神经的感觉神经节中。这些假单极神经元发出周围突，随交感神经和面、舌咽、迷走、盆内脏神经等的副交感纤维分布于内脏器官和血管等，其中枢突，一部分随面、舌咽、迷走神经等进入延髓，组成孤束，陆续终于孤束核；另一部分随盆内脏神经进入脊髓，终止于灰质后角的神经元。在中枢内，由孤束核发出的交叉纤维入孤束核脊髓束，随网状脊髓束或固有束下行至脊髓灰质，构成内脏－内脏或内脏－躯体反射，又发出上行纤维，可能在网状结构内交换神经元后，经中脑被盖上行，终于丘脑腹后内侧核、中线核、板内核和丘脑下部。由丘脑发出纤维到额叶和顶叶皮质，由丘脑下部发出纤维到边缘系统的皮质。位于脊髓后角（有人认为在Ⅴ层）的神经元发出纤维，除了构成反射外，可上行在同侧或对侧的脊髓前外侧索中，伴脊髓丘脑束抵达丘

脑腹后内侧核,然后投射到大脑皮质。

内脏感觉传入引起的内脏 - 内脏和内脏 - 躯体反射,包括呕吐反射、心眼反射、急腹症时的腹肌强直收缩、竖毛反射、皮肤血管反射、排便、排尿和性反射等。这些反射,通过脊髓和脑干以调节内脏活动。

一般认为,伴随迷走神经等副交感纤维传入的内脏感觉,不传导内脏痛,大都是无意识的或关系脏器的膨缩等。内脏痛的传入纤维伴随交感神经,经自主神经丛和内脏神经到达交感干,再由白交通支到达第一级感觉神经元胞体所在地——脊神经节,其中枢突经后根背外侧束入脊髓。内脏痛传入纤维入脊髓后,可由固有束上行,经多次中继,再经灰质后连合交叉到对侧脑干网状结构,再经中继后上行到丘脑板内核与中线核。也有人认为有部分通过后索上行。由丘脑发出的内脏痛冲动,主要到达大脑边缘叶,盆部脏器的传入冲动到达中央旁小叶。

自主神经系统的主要功能是维持身体内环境的稳定与平衡。内脏感觉的传入,内脏 - 内脏和内脏 - 躯体反射的存在,在保持内环境相对稳定方面有重要意义。

神经系统

神经系统

神经系统(nervous system)分中枢神经系统和周围神经系统两大部分,主管分析、综合由体内外环境传入的信息,调节机体各种功能,以维持其生存与繁衍种族的能力,在人类,还要实现学习、记忆、语言和思维等智力活动。

神经系统的组成　中枢神经系统包括端脑、间脑、中脑、脑桥、延髓、小脑和脊髓。周围神经系统包括脑神经(共12对)、脊神经(共31对)与自主(autonomic)神经(又称植物性神经 vegetative nerves)。它们主管传递神经冲动。周围神经中支配骨骼肌的叫躯体神经,分感觉性传入神经和运动性传出神经;支配平滑肌、心肌、腺体和血管的叫内脏神经,或自主神经。内脏的感觉纤维走行在自主神经内,传入神经元的细胞体位于脑和脊神经节,但通常只将内脏运动纤维称为自主神经,根据其功能分交感(sympathetic)和副交感(parasympathetic)神经。自主神经系统也可分为周围部分和中枢部分(见"自主神经系统"条)。周围神经使感受器、中枢神经系统和各效应器联系起来,从而使机体各器官的活动统一、协调,保持内环境的相对稳定,并能适应不断变化的外环境。

神经系统胚胎发生　神经系统起源于神经管和神经嵴。神经管形成中枢神经系统(脑和脊髓),神经嵴形成周围神经系统的神经节等。人胚胎第3周时,胚体背面外胚层,在其下方中胚层脊索的诱导下形成神经板,由于神经板周边生长较快,板的中轴下陷形成神经沟,随着神经沟不断加深,神经板在背面相互汇合,并脱离其他的外胚层而形成神经管,神经管在头、尾端遗留的孔分别在25d前后闭合。当神经板汇合时,神经板外侧一部分外胚层细胞随神经管背面形成一条细胞索,称神经嵴。以后神经嵴细胞以正中线为界,分成两半,从中脑到脊髓末端,由背侧向外侧迁移,位于神经管的背外侧而成节段性结构,分化为脑神经节、脊神经节、自主性神经节与周围神经的神经膜细胞、卫星细胞及嗜铬细胞与色素细胞等。早期神经管由假复层上皮——神经上皮组成,神经上皮细胞不断增殖,部分细胞分化为成神经细胞并向外周迁移形成套层,成神经细胞分化成具有树突和轴突的神经元,神经元的轴突伸出套层外周,形成边缘层,此时神经管壁由神经上皮层、套层和边缘层组成。另一部分神经上皮形成成神经胶质细胞,它从神经上皮层迁移到套层与边缘层,成为星形胶质和少突胶质,当神经上皮细胞停止产生成神经细胞和成神经胶质细胞时,原位的上皮细胞分化为室管膜细胞。神经管的套层分化为灰质,边缘层分化为白质。由于细胞增生,神经管的侧壁增厚,腹侧部称基板,背侧部称翼板,背侧壁与腹侧壁则很薄,分别称为顶板和底板。基板形成脊髓灰质前柱和侧柱。前柱的成神经细胞分化为躯体传出神经元,其轴突分布到骨骼肌,侧柱的成神经细胞分化为内脏传出神经元,其轴突终止于自主神经节。翼板形成脊髓灰质后柱,其成神经细胞分化为中间神经元,它们的轴突在脊髓白质内上下行,有的上行至脑干、小脑与大脑。顶板和底板由神经胶质组成。神经管周围的间充质分化成脊髓膜。

脑起源于神经管的头端,在人胚胎第4周末,神经管头端出现三个膨大形成三个原始脑泡,分别称为前脑、中脑和菱脑。前脑两侧各有一向外凸出的囊,称视泡。因胚胎的头向腹面屈曲,脑部发生两个背凸的脑曲,即颈曲和头曲(中脑曲)。第5周时,前脑头端向两侧膨大,形成端脑,以后演变成为大脑半球,前脑尾端形成间脑,此时视泡借视柄与间脑相连,视泡与视柄演变为眼球的视网膜与视神经。中脑的变化不大,借一狭窄区脑峡与菱脑分隔。菱脑后来又发生两个向腹面凹陷的脑曲,即脑桥曲和端脑曲。菱脑因脑桥曲分为后脑与末脑。后脑演变为脑桥和小脑,末脑演变为延脑。脑泡中的空腔随脑部发育,两个端脑泡腔演变为侧脑室,原来的前脑泡腔保持原状成为第三脑室,中脑腔形成狭窄的中脑水管,菱脑泡腔变成第四脑室。脑的分部逐渐明确,在发育中端脑极度扩大,它覆盖其他的脑部,脑的弯曲中头曲趋于平直,颈曲和脑桥曲逐步消失。脑的基本结构与脊髓相似,侧壁套层增厚形成背部的翼板和腹部的基板。除间脑和端脑外,翼板的成神经细胞分化为感觉中继核,基板的成神经细胞分化为运动核。间脑和端脑的套层则无基板,几乎全由翼板构成。套层的大部分细胞迁移至表面,分化形成大脑皮质,边缘层发育成大脑的白质。大脑皮质最早分化的是海马,其次是梨状皮质,新皮质分化较晚,它由神经上皮层分化成一批接一批的神经细胞,不断向表面迁移,使新皮质不断变厚,出生时具有典型的六层结构。小脑起源于后脑翼板背部的菱唇,两侧菱唇在中线处连合形成小脑板,它由神经上皮层、套层和边缘层组成。神经上皮层的部分细胞迁移至小脑板的表面,形成外颗粒层,以后此层的大部分细胞向内迁移,分化成颗粒细胞,另一部分遗留在外颗粒层的细胞分化为篮细胞和星形细胞。小脑板套层近表面的成神经细胞分化为浦肯野细胞和高尔基细胞,深部的成神经细胞分化为小脑白质内的核团。此时小脑皮质具有三层结构,即分子层、浦肯野细胞层与颗粒层。

神经调节　神经系统调节的基本方式是反射,参与反射的结构是反射弧,由感觉神经元、运动神经元和中间神经元组成,最简单的反射弧并无中间神经元联络。壁内神经从感受肠腔内的化学刺激,不必传入中枢即可引起肠壁收缩,称局部反射。

神经体液性调节　神经系统另一种调节方式是通

过内分泌腺进行神经-体液性调节，如交感胆碱能节前纤维支配肾上腺髓质分泌去甲肾上腺素，调节靶细胞的活动。下丘脑通过垂体分泌各种内分泌激素对靶器官的活动进行调节，下丘脑中还有一些细胞兼有神经细胞和内分泌细胞的功能，称神经内分泌细胞，它可以分泌肽类激素，通过下丘脑垂体束或垂体门脉系统去促进或抑制垂体激素的释放。它又与其他脑区的传入纤维构成突触，所以能将神经中枢的信号转换成内分泌腺体活动，使机体处在神经系统和内分泌系统统一的调节下。

神经-内分泌-免疫调节 神经系统对免疫系统有调节作用。下丘脑通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质影响免疫功能，皮质激素在高浓度时，对免疫反应只有抑制作用，低浓度时有促进作用。淋巴细胞上分布有皮质醇、内啡肽等受体，能接受各种神经递质及神经肽的作用。淋巴器官中有自主神经的支配，因此，神经系统可直接调节免疫器官的功能。另一方面，免疫细胞也通过各种淋巴因子影响神经系统的功能，如白细胞介素1引起发热、睡眠及下丘脑神经内分泌的活动。因此，神经、内分泌和免疫三大系统构成一个相互调节的网络。

中枢神经系统

中枢神经系统（central nervous system）分为脑和脊髓，分别位于颅腔和椎管内。脑由端脑、间脑、中脑、后脑和延髓组成。端脑形成左右大脑半球，它与间脑共同构成大脑，后脑包括脑桥和小脑，中脑、脑桥和延髓合称脑干。在种系发生上，脑的发育与分化与头部三种感受功能的发展有密切的关系：前脑与嗅觉有关，以后发育成端脑和间脑，中脑与视觉有关，后脑与位、听觉有关。动物进化到哺乳动物，除中脑外，其他部分都有很大的发展，尤其是端脑的体积越来越大，并出现了高度发展的新皮质，在功能上与嗅觉无关，逐渐成为起主导作用的部位，而皮质下各级脑部位和脊髓已处于新皮质的隶属和控制之下。在个体发生上，它们来自神经管头端的三个脑泡，脑泡中的管腔发育成脑室，脊髓和延髓下段的管腔为中央管，延髓上段和脑桥、小脑之间的腔为第四脑室，向上与中脑的室腔-中脑水管相通，间脑的室腔是第三脑室，经室间孔与端脑的侧脑室相通。

脑和脊髓各部有神经元胞体集中组成的灰质和神经纤维集中组成的白质，并分化为皮质、神经核、神经束和网状结构等各种不同的构造。脊髓灰质内含有支配四肢和躯干的运动神经核，也有接受皮肤感觉并向脑传递的神经元，脊髓灰质内的交感和副交感神经元是调节内脏活动的初级中枢。延髓的结构安排类似脊髓，延髓和脑桥内含有与头面部皮肤、肌肉有关的运动和感觉神经核，还有管理听觉、味觉等特殊感觉的神经核。只保留脊髓的动物，仅能完成一些简单的反射，如屈肌反射、肌紧张反射、排便反射等，而不能维持生命活动，如果同时保留延髓，动物能维持呼吸、循环等基本的生命活动，而且可以调节肌张力，使躯体能保持简单的平衡。中脑是控制眼球运动和调节瞳孔反射的重要中枢，也是上行的听觉通路的中继站。小脑分析综合来自脊髓、前庭和大脑皮质传入的感觉信息，调节肌张力，协调运动，与中脑的黑质、大脑的基底核一起构成锥体外系。脑干中的网状结构维持觉醒，抑制或易化脊髓反射。间脑包括丘脑和下丘脑两个重要的结构，丘脑是除嗅觉以外，感觉信息从下位中枢传递到大脑皮质的中继站。下丘脑对各种内脏活动进行更复杂的调节，有体温调节中枢、摄食中枢、水平衡调节中枢，它是自主性功能和躯体运动、内分泌活动的高级整合中枢。包括下丘脑在内的边缘系统还构成一个动机系统（motivational system），它是行为的驱动系统，它的活动引起一种需求或欲望，通过运动系统和自主神经系统去开始或完成一些本能行为（如饮水、摄食和性活动）。大脑半球包括大脑皮层和基底核，与感觉、运动、认知、记忆、语言等功能有关。大脑和中枢神经系统其他部位的共同活动，能完成随意运动，并对环境的变化具有高度的预见性和适应性。人类由于大脑的高度发展，产生了语言和思维，与动物的脑有本质的区别。

神经纤维束中有长距离的传导束，传导束在上行（感觉传导束）、下行（运动传导束）过程中必须经过一次或多次更换神经元的中继，例如脊髓丘脑束经过两次以上的换元才到达皮层；网状结构需要多次换元。大部分双侧传导的纤维在上行和下行途径中有左右的位置交叉，脊丘束在脊髓前连合交叉，而锥体束在延髓水平交叉，所以一侧身体的感觉和运动由对侧的皮质支配。神经纤维束中还有一部分纤维在脊髓内部、大脑皮质与脑干或小脑之间起联络作用。

周围神经系统

周围神经系统（peripheral nervous system）主要是指中枢神经系统以外的神经成分，由神经和神经节构成，它们与脑和脊髓相连接并分布于全身各处结构。依据发出的部位和分布范围不同，通常分为脊神经、脑神经（见“脑神经”条）和自主神经（见“自主神经系统”条）三部分。脊神经与脊髓相连，主要分布于躯干和四肢的肌肉和皮肤；脑神经与脑相连，主要分布于头面部的肌肉和皮肤，自主神经亦通过脑脊神经与脑和脊髓相连，主要分布于内脏、心血管和腺体。

在周围神经系统中，神经元胞体集聚于神经节内，可分为两类：感觉性的脑神经节、脊神经节和自主性的交感、副交感神经节。脊神经节附于脊神经的后根，脑

神经节附于脑神经根上，均由假单极神经元组成。这些细胞的周围突末端形成各种感觉神经末梢，中枢突经后根或脑神经根进入脊髓或脑。自脑或脊髓发出的轴突有两类，一种自中枢躯体运动神经元（如脊髓前角运动细胞）发出，另一种自中枢自主神经节前神经元（如脊髓侧角细胞）发出，前者终止于骨骼肌，后者终止于自主神经节内。

脊神经 脊神经（spinal nerves）是躯干、四肢与脊髓相连的神经，共31对，包括颈神经8对，胸神经12对，腰神经5对，骶神经5对，尾神经1对。每一脊神经都借前根和后根与脊髓相连。前、后根在相应的椎间孔附近会合，构成脊神经。在邻近椎间孔处后根上有一椭圆形膨大的脊神经节，系由感觉神经元（假单极神经元）的胞体集聚而成。感觉神经元的中枢突构成后根，其周围突则加入脊神经，故后根内含传入纤维，前根主要是脊髓前角运动神经元发出的传出纤维，但在胸1—腰3的脊神经前根内还含有发自脊髓侧角细胞的内脏传出纤维，在骶2—4脊神经前根内则含有发自骶副交感核的内脏传出纤维。腰、骶、尾神经的前、后根丝在通过相应的椎间孔之前几乎在椎管内垂直地下降，构成马尾。因此脊神经是混合性神经，它包含有四种纤维成分：①躯体传出纤维，支配骨骼肌。②内脏传出纤维，支配平滑肌、心肌和腺体。③躯体传入纤维，分布于皮肤、骨骼肌、腱和关节，将皮肤的浅感觉和肌、腱、关节的深感觉冲动传入中枢。④内脏传入纤维，分布于内脏、心血管和腺体。

在椎间孔内，脊神经的前方是椎间盘和椎体，后方为关节突关节和黄韧带，故椎间盘、椎体、关节突关节和黄韧带以及孔内其他结构的病变均可累及相应的脊神经而出现感觉和运动障碍。

脊神经出椎间孔后立即分为以下4支：①前支：粗大，分布于躯干前外侧部和四肢的肌及皮肤。前支中除胸神经前支保持明显节段性外，其余的前支分别交织成丛，计有颈丛、臂丛、腰丛和骶丛等。②后支：细短，其分布具有明显的节段性，分布于背部的肌及皮肤。其中颈2脊神经后支的皮支特大，称枕大神经，分布于枕和项部的皮肤；腰1—3脊神经后支的皮支，分布于臀上区的皮肤，称臀上皮神经；骶1—3脊神经后支的皮支分布于臀中区的皮肤称臀中皮神经。骶4—5脊神经和尾神经的后支分布于尾骨周围的皮肤。③脊膜支：细小，经椎间孔返回椎管，分布于脊髓的被膜、椎骨骨膜、椎间盘和韧带等。上3对脊神经的脊膜支还分布于颅后窝的硬脑膜。④交通支：连于脊神经与交感干神经节之间的细支。

脊神经的节段性分布 一对脊神经分布于其相应体节所衍发的结构，称为脊神经的节段性分布。胚胎早期，除头部外，在胚体背侧有排列成对的体节，由此体节衍发出肌节和皮节等；每对体节则由相应的一对脊神经分布。但在胚胎发生中，特别是发生肢体的节段，由于肌节发生迁移和重新组合，致使成人肢体的脊神经节段性分布不明显。但依据发生的线索，仍有规律性可循。

脊神经的皮节节段性分布：人体皮肤除头面部由三叉神经分布以外，躯干和四肢均由脊神经分布，并有一定的节段性。皮肤感觉保持了皮节的节段性，脊神经除胸2—腰1仍保持节段性外，其余均构成神经丛。胸、腹壁皮肤的节段性分布明显，自上而下依次排列。如胸2（T2）相当胸骨角平面；T4相当乳头平面；T6相当剑突平面；T8相当肋弓平面；T10相当脐平面；T12则分布于耻骨联合与脐连线中点平面；腰1（L1）分布于腹股沟部皮肤。临床上常以上述标志来检查皮肤感觉障碍的节段。此外，由于每一脊神经均有向上、向下的分支，造成每一皮节都由相邻三条脊神经重叠分布的现象，故一条脊神经后根损伤，并不造成该皮节感觉的丧失，而仅为感觉减退。

颈丛 颈丛是由颈1—4脊神经的前支构成的神经丛，位于胸锁乳突肌上部的深面。颈丛的分支有浅支和深支以及与舌下神经、副神经的交通支。颈丛浅支即皮支都在胸锁乳突肌后缘中点穿出深筋膜，故颈部皮肤的阻滞麻醉常在此点进行。

主要分支 ①枕小神经（颈2），沿胸锁乳突肌后缘上升，分布于枕部及耳郭背面上部的皮肤。②耳大神经（颈2—3），斜越胸锁乳突肌的浅面上升，分布于耳郭背面及腮腺区的皮肤。③颈横神经（颈2—3），横越胸锁乳突肌的浅面，至该肌的前缘分支，分布于颈前部皮肤。④锁骨上神经（颈3—4），在胸锁乳突肌后缘下降，分内、中、外三组分支，分布于颈侧部、胸前壁上部和肩部的皮肤。颈丛深支主要分支有颈神经降支和颈襻以及膈神经，支配颈深肌群、肩胛提肌、舌骨下肌群和膈。

膈神经 膈神经（颈3—5）是颈丛发出的最大分支。先在前斜角肌上端外侧，继沿该肌前面下降至其内侧，在锁骨下动、静脉之间经胸廓上口进入胸腔。在胸腔经过肺根前方，在纵隔胸膜与心包之间下行达膈肌。膈神经属混合性神经，其运动纤维支配膈肌，在腹式呼吸中，膈神经上有周期性呼吸节律传到膈肌，形成呼吸运动。感觉纤维分布于胸膜、心包等。膈神经还发出分支（如膈腹支）穿过膈肌中心腱或腔静脉孔或食管裂孔，分布于膈下面腹膜。一般认为右膈神经的感觉纤维可分布到肝、胆囊、胆总管等。膈神经损伤后主要表现为同侧的膈肌瘫痪，对腹式呼吸运动有影响。膈神经受刺激时可发生呃逆。胆囊炎症可刺激分布于膈下部腹膜和胆囊的右膈神经末梢，此时病人可感到右肩部疼痛，产生牵涉性痛，可能误诊为肩关节等病变而忽视胆囊的炎症。

臂丛 臂丛是由颈5—8和胸1脊神经前支组成，

经斜角肌间隙走出，行于锁骨下动脉后上方，以后经锁骨后方进入腋窝。臂丛在锁骨中点后方比较集中，位置浅表。组成臂丛的神经，先由颈5—6合成上干、颈7独成中干、颈8胸1组成下干。在锁骨上方，各干分为前、后两股。由上、中干的前股合成外侧束，下干前股自成内侧束，三干后股共同汇合成后束。在腋窝内，三束分别从内、外和后方三面包围腋动脉故而得名。臂丛的分支可依其发出的位置分为锁骨上、下两部(图1)。

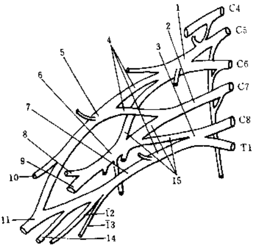


图1 臂丛的组成与分支(模式图)

1. 上干 2. 中干 3. 下干 4. 前股 5. 外侧束 6. 后束 7. 内侧束 8. 腋神经 9. 桡神经 10. 肌皮神经 11. 正中神经 12. 尺神经 13. 臂内侧皮神经 14. 前臂内侧皮神经 15. 后股

(1)锁骨上部分支：是一些短的肌支，发自臂丛的根和干，分布于颈深肌、背浅肌(斜方肌除外)、胸上肢肌和上肢带肌等。主要肌支有：①胸长神经(颈5—7)起自神经根，从臂丛后方进入腋窝，沿前锯肌表面下降(相当于腋中线)，支配前锯肌。损伤此神经可引起前锯肌瘫痪，发生"翼状肌"。患者梳理头发活动发生困难。②肩胛背神经(颈4—5)起自神经根，支配菱形肌和肩胛提肌。③肩胛上神经(颈5—6)起自上干，支配冈上、下肌。

(2)锁骨下部分支：皆发自臂丛的三个束，多为长支，分肌支和皮支，分布于背浅肌(除斜方肌外)、胸上肢肌、上肢带肌和上肢肌及皮肤。主要分支有：①胸内、外侧神经(胸前神经)(颈5—胸1)起自内、外侧束，支配胸大、小肌。②肩胛下神经(颈5—7)发自后束，支配肩胛下肌和大圆肌。③胸背神经(颈6—8)起自后束，支配背阔肌。在乳癌根治术中，清除腋窝淋巴结群时，防止损伤此神经，以免影响病人束腰带等动作。臂丛的重要分支还有腋神经、桡神经、肌皮神经、正中神经和尺神经等长支。

腋神经 腋神经(颈5—6)在腋窝发自臂丛后束，位于腋动脉的后方，桡神经的外侧，与旋肱后动脉伴行穿四边孔，绕肱骨外科颈的后方至三角肌深面。肌支支配三角肌和小圆肌。皮支自三角肌后缘穿出，分布于肩部和臂外侧上部的皮肤。当肱骨外科颈骨折、肩关节脱位或腋杖压迫时都可损伤腋神经而导致三角肌瘫痪，出现臂不能外展，三角肌区皮肤感觉障碍。若三角肌萎缩，肩部骨突耸出，使肩部失去圆隆的外形呈方肩畸形。

桡神经 桡神经(颈5—胸1)是后束发出的粗大神经。在腋动脉后方下降，经大圆肌腱下方进入臂部，与肱深动脉伴行向外，沿桡神经沟行向外下，约在肱骨外上髁的上方，穿外侧肌间隔，至肱桡肌与肱肌之间，在此分为浅、深两支。

桡神经本干发出的分支有：①皮支，在腋窝处发出，分布于臂后部皮肤。②肌支，在腋窝处发出，支配肱三头肌、肱桡肌和桡侧腕长伸肌。桡神经浅支为皮支，在肱桡肌深面沿桡动脉外侧下降，在前臂中、下1/3交界处转向背侧，并下行至手背。分布于手背桡侧半和桡侧两个半手指近中指节的皮肤。深支，主要为肌支，经桡骨颈外侧穿旋后肌至前臂背面，在前臂伸肌群的浅、深层之间下行，分支支配前臂伸肌。

桡神经损伤的症状可因损伤的高度不同而异，肱骨中段或中、下1/3交界处骨折时容易合并桡神经损伤。损伤后主要表现为前臂伸肌瘫痪，抬前臂时腕下垂("垂腕")。感觉障碍以手背桡侧半最为明显。

肌皮神经 肌皮神经(颈5—7)是臂丛外侧束的终支之一。肌皮神经位于腋动脉的外侧，在臂部穿入喙肱肌，其后在肱二头肌与肱肌之间向下外斜行，至肘关节稍上方处，肌皮神经在肱二头肌腱的外侧穿出，改名为前臂外侧皮神经。肌皮神经发肌支支配喙肱肌、肱二头肌和肱肌。终支(皮支)即前臂外侧皮神经，分布于前臂外侧的皮肤。

肌皮神经受伤后主要表现为肱二头肌瘫痪，二头肌腱反射消失，屈肘无力和前臂外侧皮肤感觉障碍。

正中神经 正中神经(颈5—胸1)由臂丛内、外侧束分别发出的内、外侧根在胸小肌下缘，腋动脉前方合并构成。

正中神经初行于腋动脉和肱动脉的外侧，至臂中部越过肱动脉的前方至其内侧，下降至肘窝。穿旋前圆肌入前臂正中，在指浅、指深屈肌之间到达腕部。然后自掌长肌腱和桡侧腕屈肌腱之间经腕管入掌。在掌腱膜深面，正中神经分为内、外侧两终支。

正中神经的分支分布：①臂部：一般无分支，仅发出细小的血管支分布于肱动脉。在肘部发出肌支，支配旋前圆肌。②前臂部：肌支支配掌长肌、桡侧腕屈肌和指浅屈肌。骨间前神经于正中神经穿旋前圆肌时发出，支配指深屈肌的桡侧半、拇长屈肌及旋前方肌。③掌部：正中神经掌支(鱼际支)，自主干发出，行于桡动

脉掌浅支外侧进入鱼际，支配该肌（除拇收肌以外）。该支位置相当于鱼际的近侧端。

正中神经最后分为内、外侧两终支。外侧支续为第1指掌侧总神经，再分为3条指掌侧固有神经，分布于拇指两侧和示指桡侧的皮肤及第1蚓状肌；内侧支分为两条指掌侧总神经，又各分为两条指掌侧固有神经，分布于示、中、环指相邻缘的皮肤。第2指掌侧总神经还发支至第2蚓状肌。所有指掌侧固有神经还分布于手指的远、中节背面的皮肤。

正中神经损伤后主要表现为鱼际肌明显萎缩，手掌变平，拇指不能对掌。特别在鱼际附近手术时，切口应避免损伤正中神经掌支，以免丧失对掌功能。若损伤位置较高，支配前臂前群肌的分支也受影响，则可出现前臂旋前及屈腕困难，拇、示、中指不能屈曲，手掌桡侧三个半手指的皮肤感觉消失。正中神经若在腕管内受压可产生示、中、环指感觉障碍（针刺感或麻木感）及鱼际肌萎缩等的腕管综合征症状。

尺神经　尺神经（颈8—胸1）是臂丛内侧束的终支之一。尺神经先在腋动脉的内侧，继在肱动脉内侧下降，穿经内侧肌间隔至臂后方，下降达肱骨内上髁后方的尺神经沟。尺神经在此紧贴骨面，位置浅表，故易受刺激和损伤。尺神经穿尺侧腕屈肌进入前臂，并在尺侧腕屈肌和指深屈肌之间和尺动脉的内侧下行到豌豆骨外侧，继经屈肌支持带（腕横韧带）的浅面入手掌，分为浅、深两终支。

尺神经的分支有：①关节支，一支或数支至肘关节。②肌支，多在内上髁下方发出，支配尺侧腕屈肌和指深屈肌尺侧半。③手背支，约在腕上方5cm处发出，经尺侧腕屈肌深面转向背侧，分布于手背尺侧半以及尺侧两个半手指近节背面皮肤。④浅支是终支之一，在腕部发出，在掌腱膜深面前行，分布于小鱼际、尺侧一个半手指（小指和环指尺侧半）掌面的皮肤，并延至远节背面的皮肤。⑤深支是另一终支，与尺动脉深支伴行，支配小鱼际肌、第3、4蚓状肌、拇收肌和所有骨间肌。

尺神经干如在肱骨内上髁后方受损时，运动障碍表现为屈腕能力减弱，环指和小指的远节指骨不能屈曲。小鱼际肌萎缩变平坦，拇指不能内收，骨间肌萎缩，各指不能并拢和分开。各掌指关节过伸，第4、5指的指间关节弯曲，呈现“爪形手”。感觉丧失区域以手内侧缘为主。尺神经与正中神经合并损伤时，由于小鱼际、鱼际皆萎缩，手掌更显平坦，呈现“猿手”症状。

胸神经　胸神经共12对，各胸神经从相应椎间孔穿出后，立即分为四支：前支、后支、脊膜支和交通支。胸神经前支中，除第1对的大部分参加臂丛，第12对的小部分参加腰丛外，其余皆不成丛，保持明显节段性。第1—11对胸神经的前支皆位于肋间隙内，统称为肋间神经，第12胸神经的前支位于第12肋的下方，称为肋下神经。

上6对肋间神经在胸后壁，位于相应的肋间隙内，向前行于各肋沟内，并位于肋间血管的下方。至胸外侧壁时，各肋间神经分出外侧皮支，分布于胸外侧壁的皮肤，行至胸骨外侧缘时，浅出成为前皮支，分布于胸前壁的皮肤。上6对肋间神经的肌支支配肋间肌等。下5对肋间神经和肋下神经斜向下内，行于腹内斜肌与腹横肌之间，各支发外侧皮支，分布于腹外侧壁的皮肤。此后主干进入腹直肌鞘，并在白线附近穿鞘的前壁成为前皮支，分布于腹前壁的皮肤。肋间神经的肌支支配肋间肌和腹肌的前外侧群（腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌和腹直肌），皮支分布于胸、腹壁的皮肤。各肋间神经沿途还发支分布于壁胸膜和腹膜。

腰丛　腰丛由胸12脊神经前支一部分，腰1—3脊神经前支和腰4脊神经前支一部分纤维组成。第4腰神经前支的余部和第5腰神经前支合成腰骶干向下加入骶丛。腰丛位于腰大肌深面，其一部分埋在腰大肌内。腰丛发出的肌支支配腰方肌、腰大肌和髂肌，还发出分支分布腹壁肌、大腿前群和内侧群肌，以及下肢的皮肤。

腰丛的分支有：①髂腹下神经（胸12—腰1），由腰大肌上部外侧缘穿出，斜向下外达髂嵴上方，穿过腹横肌并在该肌与腹内斜肌之间前行，分成外侧皮支及前皮支。外侧皮支穿出腹内斜肌及腹外斜肌，分布于臀部皮肤。前皮支于髂前上棘内侧2cm处，穿出腹内斜肌，沿腹外斜肌腱膜行向内下，约在腹股沟管浅环上方3cm处，穿出腹外斜肌腱膜分布于耻骨区皮肤。其肌支支配腹内、外斜肌和腹横肌。②髂腹股沟神经（腰1），在髂腹下神经下方，在髂前上棘附近穿过腹横肌至腹内斜肌深面，再向下内，行于腹外斜肌腱膜深面，约在腹股沟管中部与精索伴行，同出腹股沟管浅环，分布于腹股沟区、阴囊（或大阴唇）及大腿内侧上部的皮肤，其肌支支配腹横肌和腹内斜肌。髂腹下神经和髂腹股沟神经是走行于腹股沟区的重要神经，在腹股沟疝修补术时要避免损伤此两神经，以免引起腹壁肌萎缩，造成疝的复发。③生殖股神经（腰1—2），穿过腰大肌，沿肌前面下降，分为股支及生殖支。股支经腹股沟韧带深面，分布于股三角部皮肤。生殖支进入腹股沟管与精索（或圆韧带）伴行，分布于阴囊（大阴唇）皮肤，肌支支配提睾肌。④股外侧皮神经（腰2—3），自腰大肌外缘后方出现，斜越髂肌前面，在髂前上棘内侧约1cm处，经腹股沟韧带深面至大腿外侧部的皮肤，直至膝关节附近。⑤股神经。⑥闭孔神经。

股神经　股神经（腰2—4）是腰丛的最大分支，在腰大肌与髂肌之间下行，发支至该肌。股神经行于腰大肌外侧，经腹股沟中点稍外侧，腹股沟韧带深面，随即分为数支。

股神经的分支:①肌支,股神经支配缝匠肌、股四头肌和耻骨肌。②皮支,在大腿前上部穿出深筋膜,分布于大腿和膝关节前面的皮肤。隐神经(腰3—4)为股神经最长的皮支,伴股动脉下行入收肌管,在膝关节内侧浅出皮下后,伴大隐静脉沿小腿内侧面下降达足内侧缘。隐神经分布于髌下,小腿内侧面和足内侧缘的皮肤。

股神经损伤后屈髋无力,坐位时不能伸小腿,行走困难,膝反射消失,大腿前面和小腿内侧面有感觉障碍。

闭孔神经　闭孔神经(腰2—4)为腰丛的分支,自腰大肌内侧缘穿出,循小骨盆侧壁前行,与闭孔血管伴行,穿闭膜管进入股部,分为前、后两支,分别经短收肌前、后面进入大腿内收肌群。①前支:发肌支至闭孔外肌和大腿内收肌群。前支的终支是皮支,分布于大腿内侧面皮肤。闭孔神经前支发出支配股薄肌的分支先经长收肌,约在股中部从长收肌穿出再入股薄肌。临床上应用股薄肌代替肛门外括约肌的手术中应注意保留此分支。②后支:穿过并支配闭孔外肌,继而分支分布于大收肌的一部分和短收肌。闭孔神经继续下行至膝关节,此支常与隐神经有交通。

骶丛与尾丛　骶丛由腰4—5脊神经前支合成的腰骶干与骶1—4脊神经前支组成。骶神经前支是经骶前孔入盆的。骶丛外形轮廓呈三角形板状,位于骶骨及梨状肌前面,尖端朝向坐骨大孔,移行为全身最粗大的神经——坐骨神经。实际上腰丛与骶丛是相连的,总称为腰骶丛。髂内动脉的分支——臀上、臀下动脉和阴部内动脉穿行于骶丛之间。

尾丛是由骶4—5脊神经前支和尾神经前支组成。第5骶神经前支穿出骶管裂孔,绕过骶骨外侧缘,与第4骶神经前支之分支合并,下降与穿出骶管裂孔的细小尾神经合并组成尾丛。由尾丛发支至骶尾关节与尾骨,并穿过骶结节韧带,分布于尾骨附近皮肤。

骶丛分支分布于盆壁、臀部、会阴、股后部、小腿以及足的肌和皮肤。骶丛除直接发出许多短小的肌支支配梨状肌、闭孔内肌、肛提肌、股方肌等以外还发出下列分支:①臀上神经(腰4、5—骶1)伴臀上动静脉经梨状肌上孔出骨盆,分布于臀中肌、臀小肌与阔筋膜张肌。②臀下神经(腰5—骶2)伴臀下动、静脉经梨状肌下孔出骨盆,分布于臀大肌。③股后皮神经(骶1—3)经梨状肌下孔出盆,至臀大肌下缘浅出,主要分布于股后侧和腘窝的皮肤。④阴部神经(骶2—4)与阴部内动、静脉一起同出梨状肌下孔,经坐骨小孔入坐骨直肠窝,向前分支分布于肛门、会阴部和外生殖器的肌和皮肤,发出分支:肛直肠下神经分布于肛门外括约肌和肛门部的皮肤;会阴神经分布于会阴诸肌和阴囊(或阴唇)的皮肤;阴茎(阴蒂)背神经分布于阴茎(或阴蒂)皮肤。⑤坐骨神经。

坐骨神经　坐骨神经(腰4—骶3)是骶丛发出的全身最粗大的神经,经梨状肌下孔出盆(图2),在臀大肌深面,下降于坐骨和股方肌的后面,经股骨大转子和坐骨结节之间入股,位于股二头肌深面下降达腘窝。通常在腘窝上角处分为胫神经和腓总神经两终支。

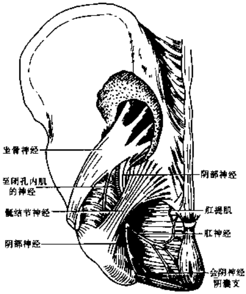


图2　坐骨神经与阴部神经

坐骨神经的分支有:①关节支,从坐骨神经上段发出小支进入髋关节。②肌支,至半腱肌、半膜肌和股二头肌。

体表投影:坐骨神经出盆点在髂后上棘至坐骨结节连线的上、中1/3交界处,神经行向下外,经过坐骨结节至大转子连线中点,继沿股后部中线下降至腘窝上角,以上三点的连线即为坐骨神经的体表投影。当坐骨神经痛时常在此投影线上出现压痛。

坐骨神经分为胫神经和腓总神经的位置变异很大,可出现在穿出梨状肌下孔以前至腘窝之间的各处。

胫神经　胫神经(腰4—骶3)是坐骨神经本干的直接延续,在股下1/3的腘窝上角处分出,经腘窝中间垂直下降,与腘血管伴行达腘肌下缘,并一起穿过比目鱼肌腱弓深面,继而与胫后动脉并行于小腿深、浅两层肌之间,行向内踝后方,在屈肌支持带深面分为足底内侧神经和足底外侧神经两终支入足底。肌支支配足底诸肌,皮支分布于足底皮肤。胫神经在腘窝及小腿还发肌支支配腘肌、腓肠肌和比目鱼肌等小腿后群肌。胫神经发出皮支称腓肠内侧皮神经,伴小隐静脉下行,在小腿中点处穿出深筋膜与腓肠外侧皮神经(发自腓总神经)吻合成腓肠神经,它行经外踝后方弓形向前,分布于小腿后面下部,足外侧及小趾外侧缘皮肤。

胫神经损伤表现为足不能跖屈,内翻力弱。由于小腿前、外侧群肌牵拉,使足呈背屈及外翻,出现勾状

足畸形。足底面有感觉障碍。

腓总神经　腓总神经(腰4—骶2)是坐骨神经的另一终支,在股后部下1/3分出以后,斜向下外侧,沿股二头肌腱深面下降至腓骨颈,经腓骨长肌深面,绕腓骨颈分为腓深神经和腓浅神经两终支。腓总神经的分布范围是小腿前、外侧群肌和小腿外侧、足背和趾背的皮肤。①腓浅神经:在腓骨长、短肌和趾长伸肌之间下行,发出肌支支配腓骨长、短肌。在小腿下1/3处穿出深筋膜为皮支,分布于小腿外侧、足背和趾背的皮肤。②腓深神经:穿腓骨长肌和趾长伸肌起始部,至小腿前部与胫前动脉伴行,在小腿骨间膜前面下降至踝关节前方,它沿途分支支配小腿前群肌、足背肌和第1跖骨间隙背面皮肤。③腓肠外侧皮神经:在腘窝处自腓总神经分出,穿出深筋膜,分支分布于小腿外侧面皮肤,并与腓肠内侧皮神经吻合。

腓总神经损伤较为常见,特别在腓骨颈处,位置浅表,易受损伤(外伤或石膏固定等)。损伤后表现为足不能背屈,足下垂内翻,趾不能伸。行走时呈跨阈步态。小腿外侧面和足背皮肤有感觉障碍。

脑神经

脑与周围结构相联系的神经称为脑神经(cranial nerves),脑神经共有12对。早期的解剖学家按脑神经穿过硬脑膜的前后顺序而标以罗马字码。脑神经与脊神经虽有运动和感觉纤维,但有某些基本区别,主要有:①脊神经每对都为混合性神经,而脑神经各对性质不同,有感觉性、运动性或混合性3种。②头部分化出特殊感觉器(如视器、位听器),随之出现了与之相联系的Ⅰ、Ⅱ、Ⅷ对脑神经。③鳃弓衍化的横纹肌(如咀嚼肌、面肌和咽喉肌等),随之出现了支配该肌的Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ和Ⅺ对脑神经。④脑神经中控制平滑肌、心肌和腺体的一般副交感运动纤维在Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ对中,而脊神经的副交感神经成分仅位于骶2—4神经内。现将脑神经含有的7种纤维成分及其起终核,以及功能归纳为表和图(见表、图)。

嗅神经(Ⅰ)　嗅神经初级感觉神经元(嗅细胞)的胞体位于嗅粘膜内即上鼻甲和鼻中隔上部粘膜。嗅神经即嗅细胞的中枢突(直径可细至0.2μm成束地为神经膜细胞所包裹),先在嗅粘膜下成丛,继而集合为20多条细的嗅神经丝,穿过筛孔入颅内终于端脑嗅球,传导嗅觉。当颅前窝骨折伤及筛板时可撕脱嗅丝和脑膜,导致嗅觉障碍,脑脊液也可漏入鼻腔。

视神经(Ⅱ)　视神经连于间脑,是视网膜节细胞轴突组成的纤维束,传导视觉冲动。视神经纤维在视网膜中心鼻侧3—4mm处集为视神经盘,离视网膜穿过巩膜筛板时才具有髓鞘。从视神经盘到穿出巩膜筛板的一段,长约1mm,是视神经的眼内部;从眼球后到视神经管之间,视神经行于眶脂体中,是其眶部,全长25—30mm;视神经从眼肌总腱环内进入视神经管之一段,称为管内段,长约6—7mm,其外下方有眼动脉,内侧面隔以薄骨板与筛窦和蝶窦相邻。由于视神经是胚胎发生时间脑向外突出形成视器过程中的一部分,故三层脑膜及其腔隙皆随视神经突出颅外,直至球后,形成视神经眶部的视神经鞘,以盲端围绕在视神经盘的后方,故颅内压增高可直接使视神经受压,常出现视神经盘水肿。从视神经管颅端直到视交叉为止的视神经,是其颅内部,此部长约10—12mm。视神经水肿和视神经萎缩等病变则严重影响视觉。

动眼神经(Ⅲ)　动眼神经为运动性神经,含有躯体运动和内脏运动两种纤维,分别起自中脑的动眼神经核和动眼神经副核,支配大部分眼外肌、睫状肌和瞳孔括约肌。动眼神经从中脑的脚间窝出脑,穿行于大脑后动脉与小脑上动脉之间,经脚间池,自鞍背后床突的外侧前行,穿硬脑膜进入海绵窦外侧壁,最后经眶上裂出颅。临出眶上裂时分为较小的上支和较大的下支,经眼外肌总腱环内入眶。上支支配上直肌及上提睑肌;下支支配内直肌、下直肌和下斜肌。其副交感纤维在睫状神经节换元。

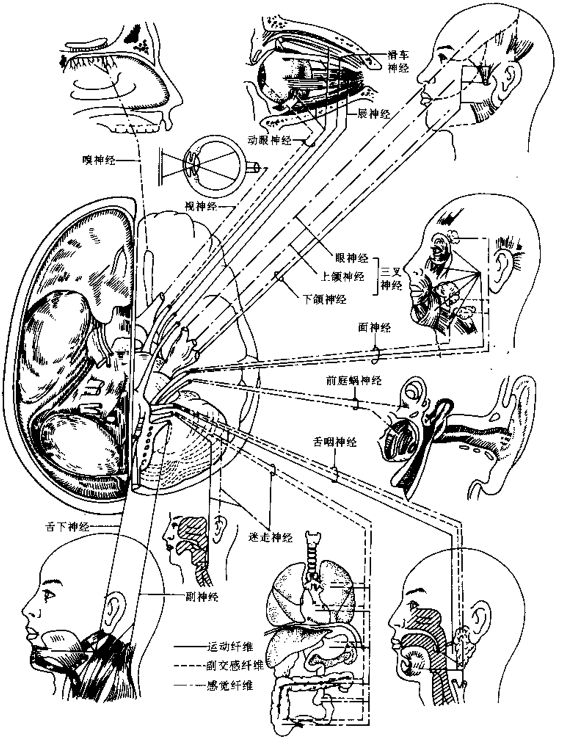
睫状神经节　位于近眶尖部的视神经与外直肌之间。起自动眼神经副核的一般内脏运动纤维,与动眼神经的躯体运动纤维一起出脑,经至下斜肌的神经进入睫状神经节,此根即该节的副交感根,在节内换神经元后,节后纤维加入睫状短神经;交感根可直接来自颈内动脉交感丛;感觉根则来自鼻睫神经。睫状短神经向前行于视神经周围,穿巩膜进入眼球。其副交感纤维支配睫状肌和瞳孔括约肌,参与完成调节反射和瞳孔对光反射。交感纤维支配瞳孔开大肌和眼血管。感觉纤维接受眼球的一般感觉。动眼神经受损时出现上睑下垂、瞳孔对光反射消失,瞳孔散大,调节反射消失以及眼外斜视等。

滑车神经(Ⅳ)　滑车神经为运动性神经,起自中脑滑车神经核,其纤维由中脑背侧绕过中央灰质,在前髓帆颅侧交叉后于下丘下方出脑。细长的滑车神经出脑后向前绕过大脑脚外侧,在动眼神经的后外方,小脑幕游离缘稍后处,穿硬脑膜至海绵窦外侧壁,经眶上裂入眶,于上斜肌上面进入并支配该肌。滑车神经受损时,由于上斜肌瘫痪,引起垂直性复视,此时眼球不能向下、向外转动。当眼球转向下方注视时,复视最为明显,此时患者感到下楼特别困难,为减少或消除复视,常出现患者的头倾向健侧肩部现象。

三叉神经(Ⅴ)　三叉神经为混合性神经,含有一般躯体感觉纤维和特殊内脏运动纤维。一般躯体感觉纤维组成感觉根,较为粗大,分布于头面部、眼、鼻腔和口腔粘膜、牙和牙龈以及硬脑膜等处,主管痛、温、触觉。躯体感觉纤维胞体集中在三叉神经节;起自脑桥

脑神经简表

顺序及名称	成分	起核	终核	分布	损伤症状
Ⅰ嗅神经	特殊内脏感觉		嗅球	鼻腔嗅粘膜	嗅觉障碍
Ⅱ视神经	特殊躯体感觉		外侧膝状体	眼球视网膜	视觉障碍
Ⅲ动眼神经	躯体运动	动眼神经核		上、下、内直肌、下斜肌、上睑提肌	眼外斜视、上睑下垂
	一般内脏运动（副交感）	动眼神经副核（E－W核）		瞳孔括约肌，睫状肌	对光及调节反射消失
Ⅳ滑车神经	躯体运动	滑车神经核		上斜肌	眼不能外下斜视
Ⅴ三叉神经	一般躯体感觉		三叉神经脊束核 三叉神经脑桥核 三叉神经中脑核	头面部皮肤、口腔、鼻腔粘膜、牙及牙龈、眼球、硬脑膜的一般感觉；咀嚼肌本体感觉	感觉障碍
	特殊内脏运动	三叉神经运动核		咀嚼肌等	咀嚼肌瘫痪
Ⅵ展神经	躯体运动	展神经核		外直肌	眼内斜视
Ⅶ面神经	特殊内脏运动	面神经核		面部表情肌、颈阔肌、茎突舌骨肌、二腹肌后腹	额纹消失、眼不能闭合、口角歪向健侧、鼻唇沟变浅
	一般内脏运动（副交感）	上泌涎核		泪腺、下颌下腺、舌下腺及鼻腔和腭的腺体	分泌障碍
	特殊内脏感觉		孤束核	舌前2/3味蕾	味觉障碍
Ⅷ前庭蜗神经	特殊躯体感觉		前庭神经核群	平衡器的半规管壶腹嵴、球囊斑和椭圆囊斑	眩晕、眼球震颤等
	特殊躯体感觉		蜗神经核	听器的耳蜗螺旋器	听力障碍
Ⅸ舌咽神经	特殊内脏运动	疑核		茎突咽肌	
	一般内脏运动（副交感）	下泌涎核		腮腺	分泌障碍
	一般内脏感觉		孤束核	咽、鼓室、咽鼓管、软腭、舌后1/3的粘膜、颈动脉窦、颈动脉球	咽后与舌后1/3感觉障碍，咽反射消失
	特殊内脏感觉		孤束核	舌后1/3味蕾	舌后1/3味觉丧失
	一般躯体感觉		三叉神经脊束核	耳后皮肤	
Ⅹ迷走神经	一般内脏运动（副交感）	迷走神经背核		胸、腹腔内脏平滑肌、心肌、腺体	心动过速
	特殊内脏运动	疑核		咽喉肌	发音困难、声音嘶哑、发呛、吞咽障碍
	一般内脏感觉		孤束核	胸、腹腔脏器、咽喉粘膜	
	一般躯体感觉		三叉神经脊束核	硬脑膜、耳郭及外耳道皮肤	
Ⅺ副神经	特殊内脏运动	疑核（迷走部）		咽、喉肌	
	躯体运动	副神经核（脊髓部）		胸锁乳突肌、斜方肌	一侧胸锁乳突肌瘫痪，头无力转向对侧，双侧瘫痪则不能仰头；斜方肌瘫痪导致肩部下垂、抬肩无力
Ⅻ舌下神经	躯体运动	舌下神经核		舌内肌和舌外肌	舌肌瘫痪、萎缩、伸舌时，舌尖偏向患侧



脑神经概观

三叉神经运动核的特殊内脏运动纤维组成运动根，较为细小，位于感觉根的前内侧，支配咀嚼肌等。运动根内还含有三叉神经中脑核发出的纤维，传导咀嚼肌和眼外肌的本体感觉。

三叉神经节　三叉神经节（半月神经节）位于颞骨岩部尖端前面的三叉神经压迹处，被两层硬脑膜所包裹，它与脊神经节相似，也由假单极神经元组成。假单极神经元的周围突组成三叉神经的眼神经、上颌神经及下颌神经。其中枢突聚集成三叉神经感觉根，在脑桥与小脑中脚交界处入脑，止于三叉神经脑桥核和三叉神经脊束核。三叉神经运动根在感觉根的腹内侧出脑，穿卵圆孔加入下颌神经。三叉神经节的内侧邻接海绵窦及颈内动脉，节下面有岩大神经及三叉神经运动根经过。

眼神经　眼神经是三叉神经第一支（V_1），为感觉性神经，分布于硬脑膜、眼球、结膜、泪腺、鼻背，上睑和额顶部皮肤及部分鼻腔粘膜。眼神经自三叉神经节发出后，穿入海绵窦外侧壁，经眶上裂入眶分为：①泪腺

神经;沿眶外侧壁,外直肌上方,分布于泪腺和上睑,来自面神经的副交感纤维经颧神经交通支加入此神经,控制泪腺分泌。②额神经:在眶内分为眶上神经和滑车上神经。其中眶上神经经眶上切迹(或孔)出眶。它们分布于额部皮肤,直至头皮前半,并发小支至上睑、结膜等处。③鼻睫神经:在眶内侧壁处分出筛前神经及筛后神经,分布于鼻腔粘膜、筛窦、泪囊、鼻背皮肤以及眼球、眼睑等处。

上颌神经 上颌神经是三叉神经第二支(V_2),为感觉性神经。自三叉神经节发出后进入海绵窦外侧壁,经圆孔入翼腭窝,再入眶下裂延续为眶下神经。上颌神经分支分布于硬脑膜、眼裂和口裂间的皮肤、上颌的牙齿以及鼻腔和口腔的粘膜。其主要分支有:①眶下神经:为上颌神经的终支,经眶下裂入眶,再经眶下沟和眶下管出眶下孔,分布于下睑、鼻翼和上唇的皮肤。②颧神经:在翼腭窝处分出,经眶下裂入眶,分两支穿经眶外侧壁,分布于颧、颞部皮肤。颧神经有交通支与泪腺神经联系。③翼腭神经:为2—3支细短神经,起于翼腭窝,连于翼腭神经节,分布于腭和鼻腔的粘膜及腭扁桃体。④上牙槽神经:分为上牙槽前、中、后三支,其中上牙槽后支在翼腭窝内自上颌神经本干发出。上牙槽中、前分支分别在眶下沟及眶下管内发自眶下神经。所有这些分支互相吻合形成上牙丛,自丛分支,分布于上颌牙齿、牙龈等。

下颌神经 下颌神经是三叉神经第三支(V_3),为混合性神经。三叉神经运动根出卵圆孔后与感觉根会合。会合后即发出脑膜支及翼内肌神经。然后在翼外肌的深面分为前、后两干。前干细小,后干粗大。脑膜支:经棘孔伴脑膜中动脉分布颅中窝和颅前窝。翼内肌神经:除支配该肌外,尚有1—2小支穿过耳神经节支配鼓膜张肌及腭帆张肌。

(1)前干的分支:①颊神经:是感觉性神经,分布于颊部的皮肤、颊粘膜。②咬肌神经:支配咬肌。③颞深神经:支配颞肌。④翼外肌神经:支配翼外肌。

(2)后干的分支:①耳颞神经:为感觉性神经,常有两根挟持脑膜中动脉后合成一干,穿过腮腺实质上行,分布于颞部皮肤和头皮。其根部有与耳神经节联系之交通支。②舌神经:为感觉性神经,分布于舌前2/3粘膜和口腔底的感觉。舌神经在颞下窝接受来自面神经的鼓索,由后方加入舌神经,分布于舌前2/3的味蕾和下颌下腺及舌下腺。③下牙槽神经:为混合性神经。其运动纤维在本干未入下颌孔之前分出下颌舌骨肌神经,支配下颌舌骨肌和二腹肌前腹。本干在舌神经后方下行,经下颌孔入下颌管并发小支组成下牙丛,分布于下颌牙齿、牙龈。终支出颏孔为颏神经,分布于下唇及颏部的皮肤。

一侧三叉神经受损可引起支配区域的感觉丧失和咀嚼肌群的瘫痪以及角膜反射消失等。临床上常见的三叉神经痛能波及三叉神经某一分支或全部分支,出现分布区域的锐性剧痛,可伴有面肌反射性抽搐和唾液分泌障碍等。

展神经(Ⅵ) 展神经属躯体运动性神经,起始于脑桥展神经核,从延髓脑桥沟中部出脑,前行至颞骨岩部尖端入海绵窦,再经眶上裂入眶,支配外直肌。

展神经在颅内行程较长,尤因其跨越颞骨岩部尖端上缘,故当颅内压增高或脑干移位时,极易受牵拉而损伤,引起外直肌瘫痪,眼内斜视,产生复视。

面神经(Ⅶ) 面神经是混合性神经,包含三种主要纤维成分。特殊内脏运动纤维起于面神经核,主要支配面肌的运动。一般内脏运动纤维起于上泌涎核,属副交感节前纤维,在翼腭神经节或下颌下神经节换元后,节后纤维分布于泪腺、鼻、腭粘膜腺以及下颌下腺和舌下腺。特殊内脏感觉纤维,即味觉纤维,其胞体位于膝神经节,周围突分布于舌前2/3的味蕾,中枢突止于孤束核。此外,面神经内可能还含有少量躯体感觉纤维,传导耳部皮肤的躯体感觉和表情肌的本体感觉。面神经由两个根组成:较大的运动根和较小的中间神经。中间神经内侧为面神经运动根,外侧为前庭蜗神经,在两者之间,故名。面神经、前庭蜗神经与脑相连处称为脑桥小脑角,这两条神经包裹于共同的硬膜鞘中,直达内耳道底。面神经穿内耳道底进入颞骨岩部的面神经管。在面神经管起始部有一转折,形成面神经膝,有膨大的膝神经节。面神经再由茎乳孔出颅,穿过腮腺到达面部。

面神经在管内的分支 ①鼓索:在面神经出茎乳孔前约6mm处发出,它从后方入鼓室,越过鼓膜上部和锤骨柄,经岩鼓裂出颅至颞下窝,向前下以锐角加入舌神经。鼓索含有两种纤维:至舌前2/3的味蕾的味觉纤维和至下颌下神经节的副交感节前纤维。②岩大神经:含副交感节前纤维,自膝神经节处分出,出岩大神经管裂孔前行,接受岩深神经合成翼管神经,穿翼管至翼腭窝,在翼腭神经节内换元后支配泪腺和鼻、腭粘膜的分泌。③镫骨肌神经:支配镫骨肌。

面神经在管外的分支 面神经出颅后立即发出小分支支配枕肌、耳周围肌、二腹肌后腹和茎突舌骨肌。面神经主干穿入腮腺实质,交织成腮腺丛,从腮腺丛发出辐射状5个支,各支间又互相联系,支配面肌。①颞支:支配额肌和眼轮匝肌。②颧支:支配颧肌和眼轮匝肌。③颊支:支配颊肌、口轮匝肌等。④下颌缘支:支配降下唇肌和颏肌。⑤颈支:支配颈阔肌。

翼腭神经节 又名蝶腭神经节,位于翼腭窝内,为一不规则的扁平小结,连于上颌神经下方,有3个根:①副交感根,来自面神经的岩大神经,在节内换神经元。②交感根,即岩深神经,来自颈内动脉交感丛,它与岩大神经会合成翼管神经,进入节内。③感觉根,来自上颌神经的翼腭神经。由翼腭神经节发出的分支,

分布于泪腺、鼻和腭的粘膜,管理粘膜的一般感觉和腺体的分泌。

下颌下神经节 呈椭圆形,连于下颌神经的舌神经下方,在下颌下腺上方,有3个根:①副交感根,来自鼓索,经舌神经到达此节换元。②交感根,来自面动脉的交感丛。③感觉根,来自舌神经。自下颌下神经节发出的分支,分布于下颌下腺和舌下腺,支配一般感觉和腺体的分泌。

面神经损伤常见为周围性损伤,可发生在内耳道、中耳鼓室、面神经管或腮腺区等处。损伤后主要为面肌瘫痪。患侧面部不能皱额、闭眼,鼻唇沟变浅,口角偏向健侧,不能吹哨及鼓腮,可伴有舌前2/3味觉减退或丧失,唾液腺分泌功能障碍和泌泪障碍以及听觉过敏等。面神经在面神经管内和管外损伤的症状不同,管外损伤主要为表情肌瘫痪;而管内损伤,除表情肌瘫痪外,还伴有听觉、舌前2/3味觉和泌涎等障碍。

前庭蜗神经(Ⅷ) 前庭蜗神经(位听神经)由蜗部(蜗神经)和前庭部(前庭神经)组成,属特殊躯体感觉性神经,自延髓脑桥沟外侧入脑,传导听觉和位置觉的冲动。内耳道位于颞骨岩部后面,从内耳门至内耳道底,底有很多小孔,前庭蜗神经和面神经分别穿过内耳道底的小孔进入内耳道出内耳门与脑相连。在种系发生上,面神经和前庭蜗神经原是属于同一脏弓的神经,故在行径上仍有密切关系。

前庭神经 传导位置觉冲动。前庭神经在内耳道底形成前庭神经节,节内的双极细胞的周围突,穿内耳道底,分布至壶腹嵴,球囊斑和椭圆囊斑,其中枢突组成前庭神经。经内耳门入脑,终于脑干的前庭神经核群和小脑。

蜗神经 传导听觉冲动。蜗神经在蜗轴内形成蜗神经节(蜗螺旋神经节),节的双极细胞的周围突分布至螺旋器内的毛细胞,其中枢突穿内耳道底,聚集成蜗神经,经内耳门入脑,终于脑干的蜗神经前、后核。近年来实验证明,螺旋器、位觉斑和壶腹嵴还分布有传出纤维,它们可能对传入的信息起着抑制性反馈作用。

前庭蜗神经的损伤表现为伤侧耳聋和前庭的平衡功能障碍;部分损伤时,由于前庭神经受刺激可出现眩晕、眼球震颤和自主性神经功能障碍如呕吐等症状。

舌咽神经(Ⅸ) 舌咽神经为混合性神经,主要传导舌后1/3味觉和感觉冲动,支配腮腺分泌和部分咽肌运动。舌咽神经含有5种纤维成分:①一般内脏运动(副交感)纤维,起自下泌涎核,在耳神经节换神经元后,节后纤维支配腮腺的分泌。②特殊内脏运动纤维,起于疑核,支配茎突咽肌。③一般内脏感觉纤维,胞体位于下神经节(岩神经节),出颈静脉孔时形成。其中枢突终于孤束核,周围突分布于舌后1/3、咽、咽鼓管、鼓室、软腭的粘膜,以及颈动脉窦、颈动脉小球等处。④特殊内脏感觉纤维,胞体也位于下神经节,其中枢突终于孤束核,周围突分布于舌后1/3味蕾。⑤一般躯体感觉纤维,胞体位于上神经节,在颈静脉孔内神经干上形成膨大,其中枢突止于三叉神经脊束核,周围突分布于耳后皮肤。舌咽神经自延髓后外侧沟(橄榄背侧)出脑,适位于迷走神经根丝的上方,与迷走神经和副神经同出颈静脉孔,出颅后先在颈内动、静脉间下降,自茎突咽肌外侧转向前方,经舌骨舌肌的深面入舌。

舌咽神经的分支 ①鼓室神经,发自下神经节,分布于鼓室、咽鼓管和乳突小房的粘膜。鼓室神经的终支为岩小神经,进入耳神经节换元,支配腮腺的分泌。②茎突咽肌支,支配茎突咽肌。③咽支,分布于咽的粘膜,主管感觉。④颈动脉窦支,分布于颈动脉窦的压力感受器和颈动脉小球的化学感受器,参与血压、呼吸调节的反射。⑤扁桃体支,分布至腭扁桃体。⑥舌支,为舌咽神经的终支,分布于舌后1/3的粘膜和味蕾。

耳神经节 在卵圆孔的下方,连于下颌神经的内侧,有4个根:①副交感根:来自岩小神经,在节内换神经元,发出的副交感节后纤维经耳颞神经分布于腮腺,司其分泌。②交感根,来自脑膜中动脉交感丛。③感觉根,来自耳颞神经,分布于腮腺。④运动根,来自下颌神经,穿过耳神经节而分布于鼓膜张肌和腭帆张肌。

一侧舌咽神经损伤时可出现舌后1/3感觉和味觉丧失,咽反射消失,吞咽困难,腭和悬雍垂偏向健侧,以及咀嚼和吞咽时可诱发舌咽神经痛等。

迷走神经(Ⅹ) 迷走神经为混合性神经,其行程长、分布广,含有4种纤维成分:①一般内脏运动(副交感)纤维,起于迷走神经背核,它们在内脏器官旁神经节或壁内神经节换元后,节后纤维分布至颈、胸和腹部的脏器,支配平滑肌、心肌和腺体的活动。②特殊内脏运动纤维,起于疑核,支配咽喉肌。③一般内脏感觉纤维,其胞体位于下神经节,中枢突终于孤束核,周围突分布于颈、胸和腹部的脏器以及咽喉粘膜。④一般躯体感觉纤维,其胞体位于上神经节,中枢突止于三叉神经脊束核,周围突分布于耳郭、外耳道的皮肤和硬脑膜。

迷走神经发自延髓后外侧沟出脑,与舌咽神经和副神经颅根排成一列。迷走神经经颈静脉孔出颅,在孔内的球形膨大是上神经节(颈静脉神经节),出孔后又有一长而膨大的下神经节(结状神经节),尔后入颈部。在颈部迷走神经干位于颈动脉鞘内,在颈内静脉与颈内动脉或颈总动脉之间的后方下行达颈根部。由于胸腔大血管在发育的演变及胃肠的发育转位,左、右迷走神经的行程略有不同。左迷走神经自锁骨下动、静脉之间进入胸腔,在主动脉弓左侧前方下降,发出左喉返神经,在动脉韧带后方绕主动脉弓,返回上行。左迷走神经本干经左肺根后方至食管前面分散成细支,

构成左肺丛和食管前丛。从的下端又会合成为迷走前干。右迷走神经自右锁骨下动、静脉之间降入胸腔。它在入胸腔之前，先发出右喉返神经，从前向后绕过右锁骨下动脉的下方，返行向上。右迷走神经本干，沿气管右侧下行，经右肺根后方达食管后面，分支构成右肺丛和食管后丛。此丛下端又会合成迷走后干。迷走神经前、后干再向下与食管一起穿膈肌食管裂孔进入腹腔，分布于胃的前、后壁，其终支为腹腔支，参加腹腔丛。迷走神经在颈、胸和腹部发出许多分支。

迷走神经的分支 (1)在颈部的分支：①喉上神经，起自下神经节，在颈内动脉内侧下行，在舌骨大角处分内、外支。外支支配环甲肌。内支与喉上动脉一同穿甲状舌骨膜入喉，分布于声门裂以上的喉粘膜以及会厌、舌根等。②颈心支，与交感神经一起构成心丛。有一支称主动脉神经或称减压神经，分布至主动脉弓的壁内，感受压觉和化学刺激。③耳支，发自上神经节，分布至耳郭后面及外耳道的皮肤。④咽支，起自下神经节，与舌咽神经和交感神经咽支构成咽丛，分布于咽部粘膜和咽缩肌及软腭肌。⑤脑膜支，发自上神经节，经颈静脉孔返回，分布于颅后窝硬脑膜。

(2)在胸部的分支：①喉返神经，左侧绕主动脉弓，右侧绕右锁骨下动脉。左、右侧喉返神经均上行于气管与食管间的沟内，至咽下缩肌下缘、环甲关节后方进入喉内，称为喉下神经，支配除环甲肌以外的大部喉肌，感觉纤维分布声门裂以下的喉粘膜。喉返神经在绕过大动脉时发出胸心支，参加心丛。在上行于气管、食管间沟时，还发出小支至气管和食管。②支气管支和食管支，为迷走神经在胸部分出的小支，与交感神经的分支一同构成肺丛和食管丛，发支至气管、肺和食管，除支配平滑肌和腺体外，还传导这些脏器和胸膜的感觉。

(3)在腹部的分支：①胃前支，发自迷走神经前干，分布于胃底、胃前壁，其终支以鸡爪形的分支分布于幽门部前壁、十二指肠及胰头。②肝支，发自前干，经小网膜入肝，分布于胆囊、胆道等。③胃后支，发自后干，分布于胃底、胃后壁，其终支与胃前支同样以鸡爪形分支分布于幽门部后壁。④腹腔支，发自后干，与交感神经一起构成腹腔丛，随血管分布于小肠、结肠大部、肝、胰、脾和肾等大部分腹腔脏器。

迷走神经单侧受损可出现心动过速，发音困难，声音嘶哑，呛咳和吞咽困难。

副神经(Ⅺ) 副神经为运动性神经，主要含有特殊内脏运动纤维和躯体运动纤维，由颅根和脊髓根两部分组成。

颅根 起自疑核，根丝在迷走神经根丝尾侧由橄榄后沟出脑，与脊髓根会合后，与迷走神经共居一个硬膜鞘内，经颈静脉孔出颅。颅根的纤维出颅后成为副神经的内支，旋即加入迷走神经。随迷走神经分支分布于咽、软腭和喉肌。

脊髓根 起自脊髓颈部的副神经脊髓核，相当颈1—5,6灰质前角(有作者报道，大白鼠副神经脊髓核可由前角几群亚核组成)。其纤维经脊髓外侧索穿出，合并成一干在椎管内上行，经枕骨大孔入颅腔，与颅根汇合，再由颈静脉孔出颅，成为副神经的外支，斜行达胸锁乳突肌上部，支配该肌，再由该肌后缘中点浅出，进入斜方肌深面，供应该肌。

副神经颅根或内支损伤会出现发音困难，声音嘶哑；脊髓根或外支受损，出现胸锁乳突肌瘫痪，头转向患侧，以及因斜方肌瘫痪导致肩部下垂等症状。

舌下神经(Ⅻ) 舌下神经为运动性神经，主要由躯体运动纤维组成。它起自延髓舌下神经核，自延髓前外侧沟(锥体与橄榄之间)出脑，经舌下神经管出颅。出颅后，舌下神经在二腹肌后腹下缘处越过颈外动脉的外侧前行，在舌骨大角上方进入舌骨舌肌浅面，在舌神经和下颌下腺管的下方穿颏舌肌入舌。舌下神经支配全部舌内肌和舌外肌。

舌下神经一侧受损时同侧半舌肌瘫痪，随后发生舌肌萎缩，伸舌时，由于患侧颏舌肌瘫痪，健侧颏舌肌牵拉力量强于患侧，故舌尖偏向患侧。

自主神经系统

自主神经系统(autonomic nervous system)主要支配和调节内脏、心血管和腺体的活动，这些活动大多不受意识控制，故称为自主神经系统。自主神经系统包括外周部与中枢部，外周部按其功能性质可以区分为内脏感觉纤维和内脏运动纤维，但内脏感觉纤维的细胞体也位于脑和脊神经节中，其形态与躯体感觉的假单极神经元很难区分。内脏运动纤维分交感神经和副交感神经，与躯体运动神经相比，在结构上分节前和节后纤维。内脏运动纤维自中脑、脑桥、延髓及脊髓等处的胞体发出的纤维为节前纤维，节前纤维在自主神经节中换元，由节内神经元的轴突组成节后纤维支配效应器。自主神经的节后纤维一般都攀附在脏器或血管表面成神经丛，再由神经丛发出分支进入所支配的脏器(图1)，自主神经分布的节段性也不如躯体运动纤维明显。交感神经和副交感神经都各有中枢部和周围部。

交感神经 交感神经的中枢部分位于脊髓胸1—12，腰1—3节段灰质侧角，侧角内交感神经节前神经元发出节前纤维进入交感干。

交感神经的周围部包括交感干、神经、神经节和神经丛等。

交感干 由交感神经节和节间支构成。交感干左右各一，纵列于脊柱前外侧，上自颅底，其下端在尾骨前方合并成一个奇神经节。交感干脊髓的分段分为

颈、胸、腰、骶尾段。在成人每侧交感干有21—25个交感干神经节，属于椎旁神经节，主要由交感部分节后神经元胞体集聚组成，各交感干神经节之间依靠上行、下行的神经纤维联系，此类纤维称为节间支。交感干神

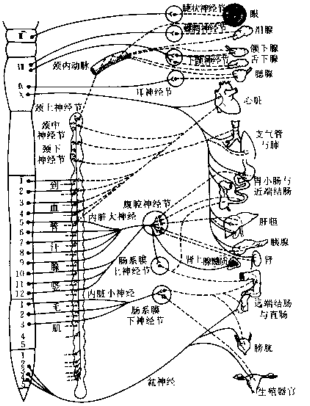


图1 自主神经分布示意图

经节除上述的椎旁神经节外，还有椎前神经节，椎前神经节位于脊柱前方，包括：①成对的腹腔神经节，位于腹腔动脉根部两旁与肾上腺之间的腹腔丛内。②成对的主动脉肾神经节，位于两侧肾动脉起点上方，有时与腹腔神经节融合。③单个或成对的肠系膜上神经节，位于肠系膜上动脉起点附近。④肠系膜下神经节，多为分散在肠系膜下动脉起点附近的一些小神经节。

交感神经的节前纤维与节后纤维 从脊髓侧角神经元发出节前纤维，随相应脊神经前根、脊神经干至其前支，在前支起始部附近经白交通支进入交感干神经节，直径1—3μm，呈白色，属于B类有髓鞘纤维。白交通支仅存在于胸1—12和腰1—3，其他节段的脊神经前支与交感干神经节之间无白交通支。节前纤维进入交感干神经节后可有三种去向（图2）：①终止于相应节段的交感干神经节内的节后神经元。②沿交感干上行或下行1至数节段再终止于节内的节后神经元。③穿过交感干神经节，终止在椎前神经节。由交感干神经节内节后神经元发出的节后纤维构成灰交通支，属C类纤维，直径仅0.3—1.3μm，因无髓鞘，色泽灰暗，因而得名。灰交通支存在于全部交感干神经节与脊神经前支之间。交感节后纤维也可有三种去向：①经灰交通支至相应脊神经，随脊神经分布到皮肤的汗腺、竖毛肌和小血管平滑肌。②随交感干神经节发出的分支直接或通过神经丛到所支配的器官，这是它在胸、腹、盆腔内的普遍分布方式。③由交感干神经节发出后抵达附近的血管，缠绕攀附于血管壁形成神经丛，随着该血管的分支支配效应器。

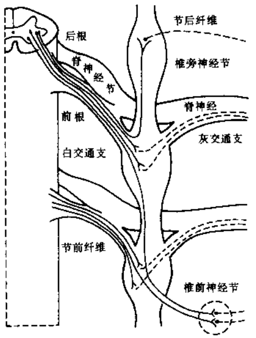


图2 交感神经与交感干神经节

神经丛 由交感神经干发出的分支形成，一般还有迷走神经的分支参与。主要的有颈动脉丛、椎动脉丛、锁骨下动脉丛、心丛、肺丛以及腹腔神经丛等。

（1）心丛：心丛由颈段交感神经节发出的心上、心中、心下神经和迷走神经的心支组成，支配心肌和心脏附近的血管壁平滑肌。

（2）肺丛：肺丛由上胸部交感神经节发出的分支和迷走神经的支气管支组成，支配支气管平滑肌。

（3）腹腔神经丛：由腹腔神经节发出的分支及迷走神经的分支合成腹腔神经丛，此丛伴随腹主动脉的分支构成许多副丛：成对的有膈丛、肾上腺丛、肾丛和精索丛等；不成对的有胃丛、肝丛、脾丛以及肠系膜上丛、肠系膜下丛。腹腔神经丛还向下并接受腰交感干的节后纤维组成腹主动脉丛，此丛一部分向下延续为上腹下丛，一部分入盆腔参加盆丛。

副交感神经 副交感神经的中枢部，即节前神经元位于脑内第Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经的神经核以及脊髓的第2—4骶节相当于灰质侧角的部位。周围部包括神经节、神经和神经丛。副交感神经节有两种，一种位于器官附近的器官旁神经节，另一种位于器官壁内的壁内神经节，由这些神经节发出副交感节后纤维。副交感神经的中枢部和周围部分颅部和骶部。

颅部 见表1。

表1 副交感神经颅部的中枢部及周围部

中枢部	节前纤维	神经节	节后纤维	支配
中脑动眼神经副核	动眼神经	睫状神经节	睫状短神经	瞳孔括约肌和睫状肌
脑桥上泌涎核	①面神经的岩大神经	翼腭神经节	颧神经、泪腺神经、上颌神经	泪腺
				口腔、鼻腔粘膜内的腺体
	②面神经到鼓索加入舌神经	下颌下神经节		下颌下腺和舌下腺
延髓下泌涎核	舌咽神经的鼓室神经至鼓室丛，由此发出岩小神经	耳神经节	耳颞神经	腮腺
延髓迷走神经背核	迷走神经的肺支、心支、食管支、胃支、肠支及其他分支	胸、腹腔大部分器官的壁内神经节		心肌、各器官的平滑肌和腺体

骶部　中枢部位于骶髓的第2—4节段的骶副交感核。节前纤维随2—4骶神经前根离开脊髓，出骶前孔后离开脊神经前支组成盆内脏神经加入盆丛，在降结肠、乙状结肠和小盆腔内的各脏器附近的神经节或壁内神经节换元后支配各脏器。

交感和副交感神经的功能　自主神经的功能主要调节心肌、平滑肌和腺体（消化腺、汗腺、部分内分泌腺）的活动。这些组织器官一般都接受双重神经支配，即交感与副交感两种神经纤维的支配；但少数器官例外，只有交感神经支配。在这些具有双重神经支配的器官中，交感神经及副交感神经对其作用往往具有拮抗的性质。例如，对于心脏，迷走神经具有抑制作用，而交感神经具有兴奋作用；对于小肠平滑肌，迷走神经具有增强其运动的作用，而交感神经却具有抑制作用，即恰巧与对心脏的作用相反（表2）。这种颉颃性使交感和副交感神经能够从正反两个方面调节内脏的活动，颉颃作用的对立统一是神经系统对内脏活动调节的特点。在一般情况下，交感神经中枢的活动和副交感神经中枢的活动是对立的，也就是说往往当交感神经活动相对加强时，副交感神经活动就处于相对减退的地位，而在外周作用方面却表现协调一致。但是，在某些情况下，也可以出现交感和副交感神经活动都增强或都减退，然而两者间必有一个占优势。在某些外周效应器上，交感与副交感神经纤维的作用是一致的，例如唾液腺的交感神经和副交感神经支配都具有促进分泌的作用；但两者的作用也有差别，前者的分泌粘稠，后者的分泌稀薄。

表2 自主神经的主要功能

器官	交感神经	副交感神经
循环器官	心跳加快加强，腹腔内脏血管、皮肤血管以及分布于唾液腺与外生殖器的血管均收缩，脾脏包囊收缩，肌肉血管可收缩（肾上腺素能）或舒张（胆碱能）	心跳减慢，心房收缩减弱，部分血管（如软脑膜动脉与分布于外生殖器的血管等）舒张
呼吸器官	支气管平滑肌舒张	支气管平滑肌收缩，促进粘膜腺分泌
消化器官	分泌粘稠唾液，抑制胃肠运动，促进括约肌收缩，抑制胆囊活动	分泌稀薄唾液，促进胃液胰液分泌，促进胃肠运动和使括约肌舒张，促进胆囊收缩
泌尿生殖器官	逼尿肌舒张，括约肌收缩，有孕子宫收缩，无孕子宫舒张	逼尿肌收缩，括约肌舒张
眼	瞳孔扩大，睫状肌松弛，上眼睑平滑肌收缩	瞳孔缩小，睫状肌收缩，促进泪腺分泌
皮肤	竖毛肌收缩，汗腺分泌	
代谢	促进糖原分解，促进肾上腺髓质分泌	促进胰岛素分泌

自主神经对外周效应器官的支配，一般具有持久的紧张性作用，例如，切断支配心脏的迷走神经则心率增加，说明心迷走神经本来有紧张性冲动传出，对心脏具有持久的抑制作用；切断心交感神经则心率减慢，说明心交感的神经活动也具有紧张性。自主神经中枢的紧张性作用可能有反射性和体液性原因，例如主动脉弓和颈动脉窦的压力感受性反射和化学感受性反射，支配和维持了心血管自主神经的紧张性活动；中枢神经组织内 CO_2 的浓度在维持交感缩血管中枢的紧张性活动中起了重要作用。但是，交感舒血管纤维例外，它

在平时无紧张性活动。自主神经的作用还与效应器本身的功能状态有关。例如胃幽门处于收缩状态时,刺激迷走神经可引起其舒张,如处于舒张状态时则引起其收缩。

交感神经兴奋时受影响的器官比较广泛。一方面是由于一根交感神经节前纤维往往和多个节内神经元发生突触联系;另一方面是内脏大神经中的交感节前纤维直接支配肾上腺髓质,交感兴奋时常伴有肾上腺素分泌增加(交感-肾上腺系统)。在应激状态时,交感-肾上腺系统被激活,能引起全身交感兴奋活动,增强机体防御和适应紧急状态的能力,以维持内环境的相对稳定。副交感神经则不同,它的活动比较局限,其整个系统的活动主要在于保护机体、体整恢复、促进消化、积蓄能量以及加强排泄和生殖功能等。迷走神经活动加强时,常伴有胰岛素分泌的增多,在应激状态下,不但交感-肾上腺系统发生广泛的兴奋,迷走-胰岛素系统也发生兴奋,但两者比较,前者作用较强,因此,后者的效应被掩盖而不易表现出来。但两者可互相配合:交感-肾上腺系统兴奋导致血糖上升,迷走-胰岛素系统兴奋则促进血糖的利用。

自主神经的递质 自主神经按其终末产生不同的递质可分为胆碱能神经、肾上腺素能神经和肽能神经。胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱(ACh),包括交感和副交感神经的节前纤维,所有副交感神经的节后纤维,以及支配汗腺、骨骼肌舒血管的交感节后纤维。其他交感节后纤维为肾上腺素能神经,释放去甲肾上腺素(NE)。有人认为支配胃肠道的自主神经中还有一些纤维末梢可能释放ATP及其代谢产物,称为嘌呤能纤维,还有一些纤维释放多肽类物质或肽类物质,称肽能纤维。肽能纤维释放的肽类物质有:血管活性肠肽(VIP)、脑啡肽(ENK)、生长抑素、神经降压素、P物质、促胃液素及缩胆囊肽等。肽能纤维存在于胃肠壁内神经丛中一些副交感神经节后纤维,交感和副交感神经的节前、节后纤维,迷走神经和内脏神经的一些纤维。有人认为所谓嘌呤能纤维实际是肽能纤维。

自主神经递质释放的调节 递质释放有以下几种调节形式:①自身调制(automodulation),指释放的递质与自身的突触前膜受体结合,对递质的释放起促进或抑制的调制。②异位调制(hetero-modulation),指一个神经元末梢释放的递质作用于邻近神经元的突触前受体,调制此神经元的递质释放。③跨突触调制(trans-synaptic modulation),指效应细胞被神经递质兴奋后产生某些物质,与支配它的神经末梢的突触前受体结合,调制该神经末梢的递质释放。此外,影响递质释放的还有体液中的儿茶酚胺、血管紧张素、阿片肽等物质。

自主神经递质的受体 受体是根据它结合的递质种类命名的。

胆碱能受体 胆碱能受体中,能被毒蕈碱激动并产生毒蕈碱样效应的受体称为毒蕈碱型胆碱能受体(muscarinic cholinergic receptor),简称M受体,分布在胆碱能纤维所支配的内脏及腺细胞,中枢神经系统内某些神经元,以及肾上腺素能纤维和胆碱能纤维的突触前膜。另一类胆碱能受体被烟碱激动,产生烟碱样效应,称为烟碱型胆碱能受体(nicotinic cholinergic receptor),简称N受体,分布于自主神经节细胞和骨骼肌细胞。目前N受体又可分为N_1受体和N_2受体。N_1受体在神经节上,易被6-烃季铵阻断;骨骼肌上的N_2受体易被箭毒和琥珀酰胆碱阻断。

肾上腺素能受体 根据不同的激动剂对受体的作用,肾上腺素能受体分为α、β两类。对α受体的兴奋,去甲肾上腺素强于肾上腺素及异丙肾上腺素,而异丙肾上腺素对β受体的兴奋作用最强。α、β受体又可分为α_1、α_2、β_1、β_2受体亚型,分别有它们不同的激动剂和拮抗剂。在机体器官内多数是α、β受体并存,只是其中某一种占优势,但皮肤血管中只有α受体(表3)。同一组织中α、β受体可以在不同环境条件下发生互变或位移。当然某些器官失去自主神经支配时,对递质的敏感性可以增高。

表3 肾上腺素能α、β受体的分布及功能

效应器官	α受体分布	功能	β受体分布	功能
眼	扩瞳肌	扩瞳	睫状肌	舒张
心脏	心室	传导性、收缩性增强	窦房结(β_1) 心房(β_1) 房室结及传导系统(β_1) 心室(β_1)	心率加快收缩传导增强
血管	脑、冠状动脉、肺、骨骼肌、胃肠道、肾、皮肤粘膜	收缩	冠状动脉(β_2) 肺、骨骼肌(β_2) 胃肠道(β_2)	舒张
平滑肌	小肠、括约肌、子宫(妊娠期)、输精管、竖毛肌	除小肠舒张外其余收缩	支气管(β_2)、胃(β_2)、小肠(β_1)、胆囊、逼尿肌 未孕子宫(β_2)	舒张
腺体	唾液腺、 胰腺	分泌粘稠唾液 胰岛素分泌减少	胰腺	胰高血糖素分泌增加
代谢	肝	肝糖原分解	脂肪组织糖酵解(β_2)	释放游离脂肪酸增加

注:交感神经支配的胃腺,何种受体尚不明确,作用是抑制分泌

突触后受体和突触前受体　根据受体分布的部位可以分为突触后受体和突触前受体，后者对递质的合成和释放起正反馈或负反馈作用。一般认为突触前 α_2 受体位于胆碱能和肾上腺素能纤维的突触前膜。这类受体激动时，使神经末梢释放递质减少（负反馈）。突触前 β 受体存在于肾上腺素能纤维的末梢，此类受体兴奋时，末梢释放的去甲肾上腺素增多（正反馈）。此外，还有突触前胆碱能受体：包括N受体和M受体，N受体被激动时，去甲肾上腺素、乙酰胆碱释放增加；M受体被激动时，去甲肾上腺素或乙酰胆碱释放减少。

自主神经功能的中枢调节　中枢神经系统的各级水平都有调节自主神经活动的中枢，低级中枢在脊髓和脑干。在脊髓可以完成某些基本反射，如血管张力反射、发汗反射、排尿反射、排便反射、勃起反射等。急性脊髓病变可引起血管运动功能紊乱、竖毛肌和出汗反射紊乱、尿便潴留或失禁、性功能紊乱和内脏功能失调。延髓网状结构内存在心血管运动中枢、呼吸中枢、呕吐中枢，还可能有血糖代谢的调节中枢。在延髓可以完成呼吸节律，正常血压的反射调节，呕吐反射、吞咽反射、唾液分泌和交感－肾上腺髓质系统的反射分泌。脑桥网状结构中有呼吸调整中枢。中脑是瞳孔反射中枢，中脑内有调节内脏活动的神经元，又有自高级中枢发出的调节脊髓的自主神经功能的下行纤维经过，刺激中脑可引起心血管活动的改变，排尿反射的易化或抑制，皮肤电反射加强。下丘脑是调节内脏活动的较高级中枢，并且整合躯体性、自主性和内分泌功能。边缘系统与内脏活动有密切关系，有"内脏脑"之称，对自主神经的功能起促进或抑制作用（见"边缘系统"条）。刺激小脑、纹状体（主要是尾核、壳核）也影响自主神经的活动。丘脑病变时可见血管运动功能的改变，半身出汗，竖毛肌反射增强，阵发性痛觉过敏并伴有血管性反应。大脑皮质对自主神经活动也有调节作用。

自主神经功能障碍　常见的症状和成为独立疾病的有：睡眠、性功能和体温调节障碍；流涎、呕吐和消化功能紊乱；发汗异常，霍纳（Horner）综合征，血管神经性水肿，肢端动脉痉挛病，红斑性肢痛症，肢端发绀症，直立性低血压，运动失调性晕厥（包括情绪性晕厥和排尿性晕厥）和颈动脉窦综合征等。某些疾病的发病机制也与自主神经的功能紊乱有密切的关系，如大脑皮质功能紊乱引起皮质下交感神经中枢兴奋以及肾素－血管紧张素系统的活动增强，在原发性高血压的发病中起着重要作用。大脑皮质功能障碍还可使迷走神经兴奋性异常，通过它末梢释放的乙酰胆碱，刺激胃腺分泌，或可引起幽门粘膜内的内分泌细胞（G 细胞）释放胃泌素，也可刺激胃腺分泌，胃酸分泌过高是消化性溃疡发病机制之一。肠道激惹综合征患者的肠壁神经丛异常，副交感神经处于过度紧张状态，以致肠运动过快，其发病常有明显的精神因素。食管贲门失弛缓症是由于迷走神经与管壁肌神经丛退行性病变，或对胃泌素敏感性增高，以致食道蠕动减弱，食道下段括约肌失弛缓引起吞咽困难。

神经元

神经元（neuron）或神经细胞是神经系统的结构和功能单位，由细胞体和由胞体发出的突起组成。突起可分树状突和轴突，数目可以有一个或几个，长短也不等。神经元具有接收、传递和处理信息的功能，在高等动物和人出生后已失去分裂能力，发育成为高度分化的细胞。

神经元学说　神经元学说是对神经元结构和功能的认识和归纳。学说认为每个神经元就是一个独立单位，由胚胎神经管上皮的一个成神经细胞发育而成。神经元之间或神经元与胶质细胞之间有细胞膜及15—20nm 的间隙隔开。同一神经元的各个部分在营养上互相依存，任何一部分损伤都将影响整个细胞。神经元有一定的极性，树突接受信息，而轴突将信息传至其他神经元、腺体或肌肉。神经元之间通过突触相互联系。兴奋时，冲动可以迅速传遍整个神经元，但是传至另一个神经元则必须通过突触，沿一个方向进行。神经元学说中一些概念，例如神经元是一个基本的功能单位，以及神经元具有固定的极性只适合于长轴突的神经元。由于局部回路神经元及局部神经元回路的研究进展，上述的传统概念应该加以修正（见"局部神经元回路"条）。

神经元分类　从形态学分类，根据胞体形状分为锥体细胞、梭形细胞、星形细胞，后两者又可合称为非锥体细胞；根据突起的数目分为多极神经元（如锥体细胞、普肯野细胞）、双极神经元（视网膜、嗅细胞）和假单极神经元（脊髓、脑神经节细胞）；根据轴突的长短分高尔基（Golgi）Ⅰ型细胞和高尔基Ⅱ型细胞。从功能或传导信息而分为感觉神经元、中间神经元和运动神经元。中间神经元约占神经元总数的 99%，构成中枢神经内的复杂网络；根据神经元传递信息所释放的神经递质可分为胆碱能神经元、肾上腺素能神经元、多巴胺能神经元、5－羟色胺能神经元、肽能神经元。

神经元的结构　分为细胞体、树突和轴突。

细胞体　细胞体也称核周体（perikaryon），包括细胞膜、细胞核和细胞质三部分（见"细胞"、"细胞膜"、"细胞核"等条）。

（1）细胞膜：神经细胞膜是一层厚约 7.5nm 的具有脂质双分子层和蛋白质嵌合的单位膜。膜的功能有：①具有保护和选择性通透作用，从而维持自身生存所需要的营养代谢的适宜微环境。②在胚胎发育过

程，膜起着识别细胞的作用，使各类细胞在众多的细胞中找到其自身的固有位置。③在神经传导中起着传导冲动和交换信息的作用。膜的上述功能与膜蛋白质的结构密切有关，膜蛋白质包括结构蛋白、酶、泵、通道和受体等蛋白质。

(2) 细胞核：大多数神经细胞只有一个大而圆形的细胞核，少数细胞核有凹陷或分叶。光镜下，细胞核着色浅淡呈空泡状，说明异染色质少而常染色质多，有一个清楚的核仁，偶或有2—3个。核仁旁常有一个着色较深的圆形小体，称为核仁卫星，小体首先由Barr在猫的神经细胞内见到，故又称Barr小体，现知小体是体细胞内两条X性染色体中的一条无活性的X性染色体，故不存在小体。

(3) 细胞质：也称核周质。神经元细胞质内有许多细胞器，其中尼氏体(Nissl body)和神经原纤维是两种具有特征性的结构。①尼氏体：尼氏体是在胞体和树突胞质内的一种嗜碱性物质或核外染色质，其化学成分是核糖核酸和蛋白质。各种神经细胞内的尼氏体大小形状均不一致，如脊髓前角运动神经元的尼氏体集结成大小不等的块状，故有虎斑之称；在脊神经细胞内则呈分散的小粒状。电镜下尼氏体的形态和大小在不同生理状态下可发生变化，如神经元遭受过度刺激时尼氏体显著减少或消失，也可发生偏位，出现溶解现象，称为染色质溶解(chromatolysis)。当轴突和胞体离断后，或病毒感染，维生素B缺乏以及缺氧时，尼氏体崩解，胞浆染色苍白，胞核边置，称为中央性尼氏体溶解。如损伤程度未使胞体死亡，溶解的尼氏体可以重现和复位，神经元的结构和功能也可得到恢复。②神经原纤维：光镜下观察硝酸银浸染的神经切片标本，可见胞体内有交织成网的细丝，在突起内则平行成束，这些细丝称为神经原纤维。电镜下，胞体和突起内有微管、神经细丝和少量微丝。微管的直径为20—26nm，管壁厚约6nm，它是由微管蛋白A和B组成。神经细丝的直径为8—10nm，外观上和其他细胞的中间丝相类似。近年用化学和免疫学方法的研究表明，神经细丝是由三种不同于中间丝的蛋白质亚基组成。短而细的微丝是神经肌动蛋白的多聚体，与肌动蛋白类似而不完全相同。这三种蛋白质占了轴浆蛋白质重量的20%以上，它们都是由胞体制造，以缓慢的速度移向突起。多数人认为光镜下的神经原纤维即是由神经微管、神经细丝与微丝聚集而成束，只是三者的组分在不同部位有些不同而已，如树突中神经微管较多；轴突中三者俱全，而以神经细丝较多。在疾病情况下，神经原纤维缠结是神经元趋于死亡的标志，表现为神经原纤维增粗，在胞核周围凝结卷曲，胞浆呈嗜碱色，镀银染色(Bodian染色)阳性。电镜下神经微丝也排列杂乱，多见于阿耳茨海默(Alzheimer)病，脑炎后帕金森病，拳击性痴呆病等。

细胞质中还有其他细胞器如滑面内质网、高尔基体、线粒体、中心体、溶酶体等。中心体一般见于幼小未成熟的神经元中，与细胞分裂有关。偶见于成熟神经元中，但对其功能还不清楚，可能参与微管的形成。细胞质中常见色素，如脂褐素，它是次级溶酶体未经消化的残留物质，为不规则的小体，随着年龄的增长而积聚。高尔基体含有多种酶，如参与合成递质的乙酰胆碱合成酶等。核仁和尼氏体常含有钙和铁，与一些酶活性有关。在病毒感染和变性疾病时，神经元的胞核和胞质中可出现包含体，其大小、形态、分布各不相同，对诊断具有一定的意义，如狂犬病时，海马和大脑皮质锥体细胞浆中的Negri小体。

树突　树突自胞体发出，可以1至多个。每个突起似树枝状反覆分支，由粗变细而终止。树突及其分支所属的范围称树突野。树突与其他神经元形成突触联系，轴-树型突触的活动，一般只引起神经元的电紧张效应，但在有些神经元(如海马锥体细胞)的树突可以产生“锋电位”，后者向胞体缓慢传导。因此，树突不仅可以将等级性去极化总和起来，达到产生动作电位水平，而且由于树突锋电位的存在，将增加突触的兴奋。树突及其分支的表面不光滑，发出多种形状的细小突起，称为树突棘，简称小棘。可分为3种类型：鼓槌形或细长型、芽型和蘑菇型。小棘一般长约2μm，内含絮状物或由滑面内质网形成的2—3个平行叠成板层的扁囊和囊间少量的致密物。小棘数量不等，它的存在扩大了树突的面积，它们往往与其他神经元的突起构成突触，小脑浦肯野细胞的树突小棘部位的突触为兴奋性突触，并认为小棘对神经元的兴奋具有调节作用。

轴突　轴突或称轴索，除个别神经元外，一般均有一条细而均匀的轴突，轴突的长短不一，如高尔基Ⅱ型细胞的轴突都较短，仅在核团内延伸到几个胞体的直径那么长，起局部联系作用，又称局部回路神经元(local circut neuron)；高尔基Ⅰ型细胞的轴突则很长，可以投射到远隔的核团，又称投射神经元。轴突表面光滑，分支也少，其分支总是自主干呈直角发出，称为侧支，轴突及其侧支所属的范围称轴突野。轴突发自胞体或树突的根部，呈圆锥形向胞体外隆突，此处不含尼氏体，故染色浅淡，称为轴丘。轴突表面的细胞膜称轴膜，轴浆内的结构与树突不同处为无高尔基体，而有较多的神经细丝和神经微管。微丝较短，主要分布于轴膜下，并与轴膜相连。轴突的外面常有髓鞘包裹而组成有髓神经纤维。从轴丘到无髓鞘包裹的一段纤维叫轴突起始段，该段纤维轴膜下方有一薄层电子密度较大的致密层。不同神经元起始段的长度不同。起始段的电兴奋阈较树突和胞体低，通常是发生动作电位的起始部。轴突末端经常分为数支，称为终末突，它们失去髓鞘，可与其他神经元形成突触，或与肌纤维形成运

动终极，或成为支配腺细胞的神经末梢。电镜下，轴突中有一种细丝样网状结构，称微小梁系统，将神经细丝、微管和微丝网络在一起移动，起到支架和运输系统作用。

轴浆运输　轴突及其终末所含的绝大部分物质在胞体中合成后，顺轴浆从胞体运输到末梢，末梢也能将一些物质逆向运输到胞体，这种运输称为轴浆运输(axoplasmic transport)。轴浆运输有快慢之分。一般认为与轴突的生长、再生和维持其正常功能有关的蛋白质均以慢速(1—5mm/d)顺向运输，运输的物质量比快速运输大 5—10 倍。这种慢速的流动又称轴浆流。当轴突损伤后，神经微管蛋白、细丝蛋白、可溶性酶等的慢速运输的速度可成倍增加，对病变的恢复有重要的意义。快速运输有顺向和逆向两种形式，一些代谢较快并与突触传递和神经分泌有关的物质，如含有递质的囊泡则以快速(200—400mm/d)自胞体运向轴突终末。目前对逆向流动了解较少，逆向流动的速度约为快速顺向流动速度的一半左右。有人认为一些嗜神经病毒(如单纯疱疹病毒、脊髓灰质炎病毒、破伤风病毒和狂犬病病毒)由外周侵入中枢神经系统的机制可能就是依靠逆向轴浆流动。近年来运用辣根过氧化酶(HRP)方法研究神经纤维的起源部位，其原理也是因为 HRP 能被轴突末梢摄取，并由逆向轴浆流动转运到神经纤维发源的细胞体。轴突末梢重摄取的递质、囊泡膜、溶酶体以及突触活动后产生的某些代谢产物则以较慢速度(100mm/d)通过逆向运输返回细胞体进行重建或降解、消化、吸收。用核素示踪法测定，由快速运向轴突终末的蛋白质，约有 25% 又由终末逆向运回至胞体，逆向运输对细胞体内蛋白质的合成起调节作用，切断轴突后数日，在细胞体内出现染色体溶解，表明逆向运输中断后蛋白质合成障碍。也有人提出逆向运输起着信息传送作用，使胞体能够获得终末及突触处功能状态的信息。轴浆流动的机制尚不清楚，但快速运输必须有充分的能量供应，并与温度有关。高浓度的秋水仙碱或长春花碱能破坏微管而抑制快速运输，神经微丝增粗形成缠结也可影响轴浆运输，并且是神经元趋向死亡的一个标志。轴浆运输以微管或微丝系统作为运输轨道的假说认为：微管或微丝上有蛋白质单体(相当于肌动蛋白)，其上附着有 ATP 或 GTP，被运输的囊泡壁上也有蛋白质单体(相当于肌球蛋白)，并含有 ATP 酶或 GTP 酶。因此，微管或微丝与囊泡壁可以相互结合，在 Ca^{2+} 激活下，ATP 酶作用于 ATP，释放出能量，使微管与囊泡壁发生附着、收缩、舒张及脱离接触等一系列活动，从而推动囊泡不断地与下一个结合点相结合，跳跃式地向前滚动。也有人认为轴突内有运载体或其他特殊通道负责轴浆运输。慢速运输的机制则不同，“团流”的假说认为慢速运输的物质可以随微管和微丝结构的合成和不断延伸向终末移动，或者依靠轴突的蠕动样运动推进轴浆移动，中间丝也参与作用。

旁神经元

旁神经元(paraneuron)是指具有神经元某些特点的神经上皮(感觉)细胞和产生胺或肽的内分泌细胞，它们是神经元的“亲属”，故称“旁神经元”。这个概念是由日本的藤田(T. Fujita)在 1975 年提出的。

旁神经元应该符合下列条件：①能产生递质样物质或具有内分泌作用的胺和(或)肽类物质。②含有突触小泡样或神经分泌样颗粒。③能感受刺激并由此将分泌物释放。④与神经元一样多数来自神经管外胚层，但有的旁神经元并不来自外胚层。因此，旁神经元是具有感受－分泌功能的，包括了肾上腺髓质细胞、颈动脉体主细胞、甲状腺“C”细胞、甲状旁腺细胞、腺垂体细胞、肥大细胞、黑素细胞、松果体细胞、胰岛细胞、胃肠道内分泌细胞、味觉细胞、内耳毛细胞、视网膜感觉细胞等。

一个典型的旁神经元的生理活动与神经元相似，包括三个环节：①接受信息：其感受部分具有微绒毛或纤毛，也可以是特殊结构。化学、机械、光等不同刺激作用于感受部分可引致细胞膜产生去极化或超极化，这种电变化是等级性的，与神经元的活动不完全一样。②传播：去极化或超极化的变化以电紧张方式传播，不以动作电位的方式传导，所以不受河豚毒的干扰。③化学物质释放：当电紧张性变化影响到细胞的分泌部分时，影响 Ca^{2+} 的内流和化学物质的释放；去极化时 Ca^{2+} 内流增加，化学物质释放增加，超极化时 Ca^{2+} 内流减少，化学物质释放减少，化学物质的释放也是等级性的，不是全或无的。旁神经元释放的物质(或分泌物)在局部发挥生理效应，称旁分泌(paracrine)，或进入血液循环起内分泌作用。旁神经元的上述特点举下例说明：

味觉细胞　当蔗糖、盐酸、奎宁(苦味)、食盐等味觉刺激作用于味蕾的微绒毛后，导致其去极化，以电紧张方式传布整个细胞，使与感觉神经末梢联系的突触部位 Ca^{2+} 内流增加，递质释放，作用于感觉神经末梢。

毛细胞　内耳螺旋器的毛细胞游离面上排列纤毛，基底面与传入、传出神经纤维形成突触联系，当声音通过内淋巴流动弯曲纤毛时产生毛细胞感受器电位。在低等动物证明静纤毛向动纤毛方向偏转弯曲时引起毛细胞去极化，当静纤毛背离动纤毛弯曲时引起毛细胞超极化。去极化或超极化的变化均以电紧张传布，使突触部位 Ca^{2+} 内流增加或减少，前者递质释放增加，传入神经冲动发放增加，后者递质释放减少，传入神经冲动发放减少。如果传出神经冲动增加，释放

抑制性递质，也可使毛细胞超极化，通过电紧张扩布，使突触部位 Ca^{2+} 内流减少，传入神经的冲动相应减少。

视网膜感觉细胞 光刺激作用于视杆或视锥细胞的外段，使 cGMP 量减少，于是 Na^+ 通透性下降，导致视杆或视锥细胞超极化，再以电紧张方式传布到突触部位，突触前 Ca^{2+} 内流减少，随后递质（可能是 L－谷氨酸）释放也减少，引起突触后双极细胞的兴奋性降低。

突触

突触（synapse）是两个神经元之间联结部分，具有一定结构并有传导功能。此外，神经元与效应器（肌细胞或腺体细胞）以及感受器与细胞之间也可以形成"突触"，如运动终板。神经元通过突触传递兴奋性或抑制性信息，再和感受器或效应器相联系，使神经系统能够协调身体各系统和器官的活动。突触的命名往往是以信息传导的方向而定，常见的有轴－体、轴－树、轴－轴突触，其次有体－体，体－树，体－轴，树－树，树－体，轴－棘（突）等类型突触。其实胞体、轴突（除起始段外）、树突的任何一部分均可构成突触前或突触后部分。神经元上的突触数目在各种不同神经元差别很大，脑神经节和脊神经节的感觉神经元没有突触，小脑颗粒细胞只有几个，脊髓前角的大运动神经元有约近 2 000 个突触，小脑普肯野细胞的树突上的突触可达数十万个。突触可以有多种组合形式，如平行性突触是两个神经元的接触面上有两个或两个以上接触点，而且它们的传导方向是一致的。交互性突触是一种树－树突触，可以由一个兴奋性和一个抑制性突触组合而成，此时，信息的传递不需要整个神经元参加，仅在交互性突触局部构成局部神经元回路。此外，还有串联性（或连续性）突触等。根据突触传递信息的方式，可分为化学性突触（也称经典突触）和电突触两大类。

化学性突触 神经元之间在结构上并没有原生质相连，主要的形式为轴－体、轴－树和轴－轴三种。此类突触结构在电镜下可见突触的接触处各有膜隔开，轴突末梢的轴突膜称为突触前膜，与突触前膜相对的胞体膜或树突膜称为突触后膜，两膜之间为突触间隙。突触前膜和突触后膜较一般的神经元膜稍增厚，约 7nm；突触间隙约 20nm，其间有粘多糖和糖蛋白等物质充填以保证突触连接的稳固。在突触前膜内侧附着有致密突起，致密突起呈规则排列的等边三角形，形成囊泡栏栅，突触小泡多数集中在前膜附近，一个轴突末梢内可有数千个小泡，每个小泡内含 1 万—20 万个递质分子，不同突触内所含的小泡大小和形态不完全相同，由于突触传递功能有兴奋性和抑制性两种，有人提出两种突触的小泡在形态上有所区别，再根据其他的特点，把突触分为Ⅰ型和Ⅱ型（见表）。

Ⅰ型和Ⅱ型突触比较表

	Ⅰ 型	Ⅱ 型
突触间隙	30nm	20nm
突触膜厚度	后膜比前膜厚	前、后膜厚度相近
突触膜的对称性	不对称	对称
突触小泡	圆形小泡（S 型）	扁平小泡（F 型）
突触类型	轴－树型	轴－体型为多
功　能	兴奋性突触	抑制性突触

突触前膜和突触后膜均有离子通道：前膜上有电压门控通道，后膜上则有化学门控通道。当神经冲动沿轴膜传导到轴突终末时，即触发前膜的电压门控 Ca^{2+} 通道开放，细胞外的 Ca^{2+} 进入突触前轴突部分，在 ATP 和微丝的参与下，促使突触小泡通过致密突起的间隙与前膜融合、破裂，以胞裂外排方式将递质排入突触间隙，递质与突触后膜上相应的受体结合，引起受体偶联的化学门控通道开放，使某些离子进出，从而改变突触后膜两侧离子分布状态，出现兴奋性突触后电位或抑制性突触后电位。递质还可作用于突触前膜上的受体，促进或抑制突触前递质的释放。释放到突触间隙的递质只有一部分与受体结合，其余的或被前膜重摄取，或被酶水解，如单胺类递质有 3/4 的量可被重摄取，其余被单胺氧化酶降解。而乙酰胆碱的重摄取量甚微，多数被乙酰胆碱酯酶水解。化学性突触传递的特点是：①单向性传递，即兴奋只能从突触前细胞向突触后细胞传递。②突触延搁，突触前膜释放递质到作用于突触后膜受体的过程约 0.3—0.5ms，故有一段时间的传递延搁。③易"疲劳"，突触前神经元如因高频刺激而兴奋时，因递质的消耗和再生速度缓慢而出现传递阻滞，称"疲劳"。④易受内外环境变化的影响，如缺血、缺氧和温度变化，以及影响递质代谢、释放和受体功能等因素都会影响递质传递。因此，化学性突触的信息传递较慢，而且易变。化学性突触在结构和功能上的变化称为突触的可塑性，可以表现在：①突触传递效率的可塑性，如肌梭的 Ia 纤维和脊髓运动神经元之间的突触，当接受连续刺激后，突触传递信息的效率可以提高。②突触连接的可塑性，指新的突触联系的再建。③递质的可塑性，指递质的合成或释放量以及递质的种类可以发生改变，如胚胎期颈上神经节中交感神经元合成去甲肾上腺素，为去甲肾上腺素能神经元，以后发育为支配汗腺的纤维，递质逐渐变为胆碱能性，这种可塑性是有一定限度的。

电突触 这类突触是指神经元之间的缝隙连接（gap junction），两层膜的间隙只有 2—3nm，连接部位的神经元膜没有增厚，轴浆内无突触小泡聚集。连接部位的膜阻抗较低，容易发生电紧张作用，这种作用一般

是双向性的，不存在前膜和后膜的功能差异。因此电突触的信息传导是一种电传递，可以双向传导，速度快，其功能尚不太清楚，可能有助于促进不同神经元产生同步性放电，参与定型而呆板的快速反应。电突触存在于哺乳动物的大脑皮质星形胶质，小脑皮质的篮细胞与其他细胞之间，电突触可发生在树－树，体－体，轴－体，轴－树等类的突触中，并与化学性突触组合成混合性突触等。

突触的病理 在中毒、慢病毒感染（亚急性海绵状脑病和 Kurn 病）时，突触（小体）肿胀，镜下呈“海绵状”。神经或轴突损伤常导致突触萎缩和变性，伴有神经微丝的聚集和嗜银性的增强，最后由巨噬细胞清除，此时，突触后部分被完全吸收，形成神经元的“跨突触萎缩”。突触后部分亦可继续存在一段时间再形成新突触。在神经轴突发育不良（neuronal dystrophy）和阿耳茨海默病患者的突触内尚可看到“小管空泡结构”，此结构内可见大量变性的细胞器和神经微丝聚集。突触的另一种病变是形成“流产型”的突触，如在颗粒细胞型的小脑变性时，浦肯野细胞的树突严重扭曲，突起减少，致使颗粒细胞发育不良，颗粒细胞的平行纤维丧失，加之浦肯野细胞树突上的突触后部分主要集中在突触的主干上，此时树突主干被胶质纤维包绕，最终形成大量无突触小体的突触后部分。

神经纤维

神经纤维（nerve fibre）是指由神经元胞体发出的长胞突，一般多指轴突而言，但长树突也包括在内，如脊神经中的感觉神经纤维。神经纤维具有传导兴奋的功能，在反射活动中，它将感受器的兴奋传入中枢，或将中枢兴奋传至效应器，前者称为传入纤维，后者称传出纤维。沿神经纤维传导的兴奋称神经冲动。

神经纤维的分类 可以按形态、纤维直径和电生理特点分类。

形态学分类法 根据髓鞘的有无可分为有髓神经纤维和无髓神经纤维两大类。

（1）有髓神经纤维。由轴索、髓鞘和神经膜细胞共同构成。以轴索（即轴突或长树突）为中轴，外包节段性髓鞘，每段髓鞘外包有一个神经膜细胞（Schwann 细胞）。每两节髓鞘之间的部分称郎飞结（Ranvier 结），该处无髓鞘和神经膜细胞。两个郎飞结之间的一段称结间体，结间体的长度不一，一般与轴索直径的大小成正比，同一条纤维上的结间体也有长短，一般近末梢部分较短。结间体长，即结间距离大，可以增加神经冲动跳跃传导的距离，传导速度增快。髓鞘的化学成分是脂质和蛋白质，其中脂质是胆固醇、磷脂和糖脂，约占髓鞘的 60%，蛋白质占 40%，包含碱性蛋白质和脂蛋白、糖蛋白以及一些对膜成分的合成与代谢所必需的转换酶。由于高浓度的脂质有效地排斥水和溶于水的物质，从而起了电绝缘体的作用，因此髓鞘有绝缘和防止神经冲动在传导中扩散的作用。随着有髓神经纤维的发育，髓鞘增厚可以减少电容，缩短电流在结间段扩布的时间，因此传导速度也可增快。髓鞘是由神经膜细胞的胞膜发育而来的。电镜下可见髓鞘是由明暗交替排列的同心圆板层组成的，其中明板较宽，暗板较狭。髓鞘的形成过程是神经膜细胞包绕轴突的过程，最初，神经膜细胞在靠近轴索处形成一纵行凹陷的浅沟，然后，沟愈凹愈深，沟两侧的细胞膜相互贴近形成轴突系膜，以后轴突系膜以轴索为中轴不断伸展拉长作螺旋状盘绕，层层包裹在轴索外周并愈趋贴紧，将神经膜细胞中的大部分胞浆压挤到外层，很少一部分胞浆留存在轴索和最内层的髓鞘层之间，由于轴突系膜两层紧贴，以致两层质膜的胞浆面互相合并融合成为较暗的板层称为主致密线，厚约 3.5nm，若这两层并合不紧，留下一个具有少量胞浆的腔隙，称为髓鞘切迹（Schmidt－Lanterman 切迹）。主致密线之间为明板，厚约 4—5nm，是由两层质膜的其余部分并合而成。两层质膜的外蛋白分子层并合形成一条很细的周期内线，髓鞘切迹沟通整个细胞的营养、代谢和髓鞘的更新，它可随着细胞在体内受生理的压力和拉力的影响而闭合或者分开。神经膜细胞在成体中胞核扁长，薄层胞质呈筒状，光镜下，神经膜细胞外面的细胞膜及其外的基膜（实为基板）混成一层而不能区分，有人称此为神经膜。在郎飞结附近的结旁区，构成主致密线的两层细胞膜的胞质面并不合并，其间有较多的胞浆形成胞质囊，其中含有微管、神经微丝等。胞质囊螺旋形地排列在轴索周围，此处轴索稍细窄。在郎飞结处，轴索较膨大，轴索表面虽无髓鞘覆盖，但有相邻两个神经膜细胞所伸出的指状胞突交错遮盖，以及一层被盖在此细胞表面的基膜。在轴膜与基膜之间的间隙中含有蛋白多糖类物质，它对神经纤维外的阳离子有结合作用。指状胞突可能是作为细胞将自身产生的能量送至轴膜的通路。

中枢神经系统中神经纤维的髓鞘是由少突胶质形成的。其方式也大致相同，主要不同处有：①每一个结间体的髓鞘是由一个少突胶质的突起围绕着轴索包绕而成的，在形成髓鞘时未发现髓鞘切迹。②郎飞结处的轴索表面不仅无髓鞘，也无少突胶质覆盖，被称为“裸区”，此处有星形胶质包裹。

（2）无髓神经纤维，一般来说凡直径 1μm 以下的神经纤维都没有髓鞘，仅有中央的轴索和外围的神经膜细胞所构成。神经膜细胞包裹轴索的方式为简单地一对一的包裹，或一个细胞同时形成几个浅凹，每个浅凹内包有一条或是一小束轴索，浅凹也能继续深凹，把整个轴索包入，每条轴索外面被顺次排列着的单列神经膜细胞所包裹，每个细胞之间相距约 200—500μm，

胞核位于胞体中部，接近神经末梢时，神经膜细胞消失成为完全裸露的纤维。

迷走神经、坐骨神经等神经干都是由许多细长的有髓和(或)无髓神经纤维和结缔组织包裹而成的。这些结缔组织因其所在位置而分别命名为神经外膜、束膜和内膜，神经外膜是指外包整条神经的结缔组织，它是由纵行的胶原纤维、弹性纤维和一些成纤维细胞、巨噬细胞组成。神经束膜包裹在大小不等的神经束外周，据近年研究可以分为内、外两层，外层是结缔组织，内层则是由多层扁平细胞组成。每层扁平细胞之间紧密连接，上皮基部有基板，这些扁平的神经束膜上皮与基板对进出神经的物质起了有效屏障作用。神经纤维束内的每条神经纤维及其基膜外均有薄层的疏松结缔组织，称神经内膜。营养神经的血管从神经外膜发出分支进入神经束膜，再分支成为毛细血管网，走行于神经内膜，此外还有淋巴管伴随血管走行。

电生理学分类法 根据神经纤维的传导速度和后电位的特点，可以将它分为A、B、C三类，A类纤维中还可分成若干亚型，这种分类法限用于传出纤维(表1)。有关数据最初来自神经干复合动作电位，后来也在单纤维上得到证实。各类纤维的直径、传导速度不同；A类纤维包括有髓的躯体传入和传出纤维，根据其平均传导速度，又进一步分为α、β、γ、δ四类，A_α纤维最粗，Aδ为最细的有髓纤维，B类为有髓自主神经节前纤维，纤维粗细和传导速度范围都和Aδ纤维相似，但是两者的锋电位及后电位很不相同，C类为无髓纤维，包括自主性神经节后纤维(s.C)和无髓的躯体传入纤维(d.r.C)。各类纤维的兴奋性、对传导阻滞因素的敏感性等也各不相同，粗纤维的兴奋性较细纤维高，据报道C类纤维的刺激阈值较Aα约高20倍，粗纤维对机械压力、极化电流、窒息等的敏感性大于细纤维，而细纤维对局部麻醉药的敏感性一般大于粗纤维。如果条件控制适当，可用这些方法选择性地阻断各类纤维，这样就有可能用复合动作电位作指标来研究各类纤维的功能。

表1 哺乳类三类神经纤维的特性

特性	纤维类别						
	A				B	C	
	α	β	γ	δ		s.C	d.r.C
纤维直径(μm)	13—22	8—13	4—8	1—4	1—3	0.3—1.3	0.4—1.2
传导速度(m/s)	70—120	40—70	15—40	12—30	3—14	0.7—1.2	0.6—2.0
锋电位持续时间(ms)	0.4—0.5	0.4—0.6	0.5—0.7	0.6—1.0	1.2	2.0	2.0
负后电位							
%锋电位高度	3—5**				无	3—5	无
持续时间(ms)	12—20				—	50—80	—
正后电位							
%锋电位高度	0.2				1.5—4.0	1.5	10—30*
持续时间(ms)	40~60				100—300	300—1000	70—100*
功能	肌肉运动，肌肉本体传入	触、压觉，振动觉	梭内肌收缩	痛觉(快)，冷温觉，压觉	自主神经节前纤维	交感神经节后纤维	痛觉(慢)，冷温觉，压觉

* 不是正后电位而是锋电位后正电位，见正文

** A类纤维具有相同的后电位形态，但表中后电位数据主要指Aα

神经纤维直径分类法 主要依据纤维直径和解剖来源分类，把有髓传入纤维分成三类，分别用罗马字Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ表示，又把无髓纤维称为Ⅳ类纤维(表2)，这种分类法限用于传入纤维的分类。Ⅰ类纤维只存在于肌神经中，并可按解剖来源分成两大类，来自肌梭的传入纤维称为Ⅰa类，来自腱器官的传入纤维称为Ⅰb类。纤维的直径与传导速度有关，直径粗的纤维，传导速度也较快，因此Aα类或Ⅰ类纤维的传导速度最快，C类或Ⅳ类纤维的传导速度最慢。

按神经递质分类法 根据神经末梢释放的递质或调质将周围神经纤维分成胆碱能纤维、肾上腺素能纤维和肽能纤维等几类。

神经冲动的传导 各类神经纤维都具有传导神经冲动的功能。神经冲动实质上就是指沿神经细胞膜以一定速度传导着的锋电位。

神经冲动传导的机制 神经冲动是通过局部电流回路传导的。神经纤维未受到刺激而处于安静状态时，细胞膜两侧之间的电位差处于外正内负状态，称为跨膜静息电位，也可简称为膜电位。静息电位的大小，习惯上规定膜外电位为零(即测量时将膜外电极接地)，然后以膜内电位的读数表示静息电位，如枪乌鲗巨大神经轴突的静息电位为-50—-70mV；哺乳动物

的神经和肌肉细胞为 - 70— - 90mV。静息电位的形成主要是膜在安静时对 K^+ 的通透性最大，K^+ 从浓度高的细胞内外流，以致膜外正电荷离子较多，不易透过细胞膜的负离子则被阻于膜内。当神经纤维某处发生兴奋，并产生一个可传播的动作电位时，兴奋区的膜电位逆转为内正外负，此时膜对 Na^+ 的通透性在短时间内变得大大超过了 K^+ 或 Cl^- 的通透性，由于膜外 Na^+ 浓度正常时大于膜内，于是出现了 Na^+ 通过膜的快速内流，膜内原来存在的负电位也促进了这一过程的进行。Na^+ 的短暂、快速的内流造成的去极化，形成动作电位快速的上升支，但是膜很快又出现对 Na^+ 的通透性的下降和 K^+ 的通透性的升高，快速的复极过程形成动作电位的下降支，复极后，电位仍有很小的波动，先负后正，称后电位。动作电位主要组成部分的这种迅速变化的特点，表现为一次尖峭的电位波动，故又称为锋电位。在神经纤维上产生的动作电位，使该处的电位为膜内为正，膜外为负，而邻近未兴奋区或静息区的膜电位仍为内负外正，两者间出现电位差，由此引起电荷移动，在细胞外正电荷由静息区移向兴奋区，在细胞内正电荷由兴奋区移向静息区，构成局部电路，流经静息区的局部外向电流，使膜内电位升高而膜外降低，即引起该处膜的去极化，当去极化到达阈电位水平时，该区爆发动作电位，这个新形成的兴奋区又以相同的方式使它前方的静息区兴奋，依靠兴奋区局部电流对静息区的"刺激"作用，冲动就由原发点沿细胞膜全长传导。

表2 神经纤维的分类

纤维类别	直径 μm	传导速度 m/s	解剖来源	和电生理学分类法的对应关系
Ⅰ				
Ⅰa	12—22	70—120	肌梭螺旋状末梢	Aα
Ⅰb	12—22	70—120	高尔基腱器官	Aα
Ⅱ	5—12	30—70	肌梭花杆样末梢皮肤触、压、振动觉感受器	Aβ、γ
Ⅲ	2—5	12—30	游离末梢、皮肤和肌肉的痛、温觉传入纤维	Aδ
Ⅳ	0.5—1.0	0.5—2	皮肤和肌肉痛、温、机械感受器	C

有髓纤维的传导速度在相同温度下远较直径相同的无髓纤维为快。无髓纤维的传导是连续的，局部电路发生在互相邻接的狭小区域内，轴突各处都要相继发生一次电导变化和电位逆转，所以传导速度慢，而有髓纤维的郎飞结间部分覆盖有低电容高电阻的髓鞘，只有郎飞结处轴突膜才能和细胞外液相接触，轴膜内外的离子较易流动。一般认为局部电流难以穿过结间体的绝缘髓鞘，或者结间体轴膜的 Na^+ 通道密度低，缺乏兴奋性，大部分沿电阻较低的轴浆流到下一个郎飞结穿出，在两个郎飞结间构成局部回路，所以仅在郎飞结处产生动作电位，因此，有髓纤维的兴奋是从一个郎飞结跳向另一个郎飞结而传导，称为跳跃传导。

神经纤维传导的特征　(1) 全或无传导：在生理情况下，对同一条单纤维来说，如果轴突直径和膜的极化状态都均匀，则阈刺激以及不同强度的阈上刺激所引起的锋电位大小和传导速度都保持相对稳定，且不因传导距离增加而衰减，称为全或无传导。这是因为外加刺激仅触发兴奋，而锋电位一旦发生，它的大小取决于纤维内外 Na^+ 的电化学梯度，传导速度取决于轴浆和膜的电学参数。这些因素在上述条件下基本相同，因而锋电位的大小、传导速度都和外加刺激的强度无关。

(2) 双向传导：神经纤维任何一处发生兴奋时，所产生的冲动可同时向纤维两端传导。

(3) 绝缘性传导：神经干内许多纤维可以同时以不同的方向、频率和速度传导冲动，互相不受干扰，称为传导的绝缘性。

(4) 生理完整性：神经冲动的传导要求神经纤维在结构上和生理功能上都是完整的。如果神经纤维被切断，或用药物、冷冻等因素改变其功能状态，冲动传导会发生阻滞。

(5) 相对不疲劳性：在相当长的时间内神经纤维始终保持其传导能力，与突触传递相比，是不易疲劳的。

神经纤维传导的速度　用电生理方法记录神经纤维的动作电位，可以精确地测定各种神经纤维的传导速度。在神经纤维的任意两点上插入两个记录微电极，电极间间隔一定距离，在神经纤维的一端给予刺激，可在两个记录电极上先后得到两个动作电位，这两个动作电位潜伏期之差，就是兴奋经过两极间这段神经纤维所用的时间，若潜伏期差为 0.001s，两极间距离为 3cm，则该神经纤维的传导速度为 30m/s。一般地说，神经纤维的直径越大，纵向电流的电阻越小，局部电流较大，传导速度相应也越快。有髓纤维的传导速度与直径成正比，其大致关系为：传导速度(m/s) = 6 × 直径(μm)。有髓纤维的直径包括轴索与髓鞘在一起的总直径，而轴索直径/总直径比值约为 0.7 时，传导速度最快。其次，传导速度与温度有关，温度降低则传导速度减慢，温度降至 10℃以下时温血动物的神经往往丧失传导功能。周围神经发生病变时传导速度减慢，因此，测定神经的传导速度有助于神经疾患的诊断和估计神经损伤的预后。

神经纤维的溃变与再生　溃变指神经纤维损伤或

断离胞体后发生的退行性变化。周围神经轴索远侧段在损伤后12h左右出现肿胀，粗细不匀，线粒体局部堆积，Ca^{2+}进入，微管破裂，轴浆运输中断，髓鞘也发生断裂，溶解成大小不等的断片与脂滴，在切断轴索12—24h内，其终末肿胀，突触小泡变小，神经细丝增加，呈现一整个肿胀的溃变终末。2—3周时终末萎缩最后破裂。轴索和髓鞘的碎片被邻近的巨噬细胞和神经膜细胞吞噬消除。近侧段的变化与远侧段相仿，只是其变性过程是由损伤端向胞体方向进行。一般切割伤的神经变性只累及1—2个结间体或邻近损伤处的第一个侧支，严重的则将影响胞体，最初胞体肿胀，细胞核移向胞体一侧，尼氏体溶解甚或消失称染色质溶解，线粒体肿胀，高尔基复合体溶解消失。在溃变过程中再生也随之发生，损伤后约第4d，神经膜细胞开始肥大，细胞器发达，细胞出现分裂繁殖，在基膜形成的神经膜管内形成一条细胞索，连接两端断头构成一条通道。同时，再生纤维的胞体在近核膜处的胞质出现尼氏体，逐渐遍及胞体，核移位中央，其他细胞器也逐渐恢复，胞体的合成功能也开始得到恢复并向轴索输送，使轴索末端生出几个小芽分支，在通道的引导下，小芽分支每天以2—4mm的速度向前生长推进，但最后只剩一条与原有的相应组织或是器官重新建立联系并恢复感觉或运动功能。约在第2—3周时，再生轴索外面开始有髓鞘形成，而整个髓鞘的完成则约需1年，再生神经纤维的结间体较短而数量变多，髓鞘相应较薄。整个神经元的完全恢复需3—6个月。无髓神经纤维的再生速度比有髓神经快。中枢神经的溃变比周围神经稍为缓慢，而其再生过程基本相同。中枢神经没有神经膜细胞，所以也没有基膜形成的神经膜管和细胞索的引导，只有少突胶质参与吞噬和清除异物及髓鞘，但被清除的空隙很快被纤维性星形胶质的突起所填充，形成瘢痕。如果再生的小芽分支不能越过伤端到达原来分布(或支配)的位置(或部位)，则功能也不能恢复。但有时可藉新的轴突小支重新建立新的突触联系。但是，中枢神经纤维的损伤常导致脊髓和(或)脑功能的永久性丧失。

为了促进和帮助神经的再生、修复，脊神经损伤后可用自体神经移植，或自体神经膜细胞精制品植入修复，两者效果无显著差异，而且优于用骨骼肌桥接修复术。应用高压氧治疗对周围神经再生有促进作用。近年来开始注意周围神经的微环境对再生的调控，神经生长因子(NGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)能促进再生。应用免疫细胞化学技术可以帮助鉴别周围神经的感觉束和运动束，防止手术时感觉与运动神经束的错接，增加手术的成功率。然而，近年人们又发现神经趋化因子可以诱导感觉或运动神经向远端相同的功能束生长，使感觉束和运动束的鉴别并不十分重要，目前正在研究周围神经导管修复，可望优于神经吻合和神经移植术。

神经末梢

神经末梢(nerve ending)指周围神经纤维末端的分支，它终止于上皮、结缔组织和肌肉，感受各种刺激或调节器官和细胞的功能，可分为传入神经末梢和传出神经末梢两大类，前者又称感觉神经末梢，后者称运动神经末梢。

感觉神经末梢 又称感受器，按感受刺激的来源分：外感受器、本体感受器和内感受器。内感受器只是向中枢神经系统提供内外环境中某些因素(如血压、动脉氧分压)改变的信息，引起调节性反应，而不产生主观感觉。上述各种感受器又可按感受的刺激性质分机械感受器、温度感受器、化学感受器及伤害性感受器(或称痛觉感受器)。按感觉末梢的形态和结构分为游离神经末梢和有被囊的神经末梢。

几种有被囊的神经末梢的形态和功能

名称	形态特征	分布	功能
触觉小体	卵圆形，长轴与皮肤表面垂直，被囊内有平行排列的横列的扁平细胞，Ⅱ类有髓纤维脱去髓鞘，轴突穿行于细胞间，分支止于细胞表面	无毛皮肤的真皮乳头中多见	触觉、波动觉，属快适应机械感受器
克劳泽终球	球形或卵圆形小体，被囊由神经膜细胞组成，内含胶状物及细胞，Ⅱ类有髓纤维伸入被囊，末梢膨大成小结或分成许多小支形成网状的末梢	眼结膜、口腔、舌、外生殖器的结缔组织中多见	冷觉、机械性感觉，属快适应机械感受器
环层小体	卵圆形或球形小体，被囊由多层同心排列的密集的扁平细胞组成，Ⅱ类有髓纤维由小体一端进入，失去髓鞘，其终末被扁平细胞的片状胞质板环抱，形成小体中央的圆柱体	手足的皮下组织、骨膜、韧带和关节囊处很多，也见于肠系膜、胰腺的结缔组织，动静脉吻合处	触压觉、四肢振动觉，属快适应机械感受器
鲁菲小体	梭形小体，被囊很薄，内有沿小体长轴排列的胶原纤维束，有髓纤维(Aα或Ⅱ类)在小体中部进入后失去髓鞘，分成多个细支，末端呈扁形，环绕胶原纤维束	真皮和皮下组织关节囊结缔组织	触压觉、牵张，属慢适应的机械感受器

游离神经末梢 这种末梢为细的有髓纤维(Aδ)和无髓纤维(C)的末端分支,失去髓鞘后裸露轴突末梢,分布于皮肤的表皮、真皮和眼角膜上皮之间,构成慢适应的温度感受器、伤害性感受器和快适应的机械感受器,感受温、冷、触觉和痛觉。也存在于粘膜、浆膜、肌肉、深筋膜和内脏的结缔组织中,内脏的游离神经末梢感受温度、pH 的变化。主动脉弓和动静脉分支的压力感受器的游离神经末梢调节心血管反射。毛囊的毛周神经末梢是皮肤的一种重要的游离末梢,属快适应机械感受器,感受毛发运动的刺激。梅克尔(Merkel)触盘是位于表皮深层的一种特殊形态的神经末梢,Aα 有髓神经末梢失去髓鞘后呈盘或板状附着于由上皮细胞特化而来的梅克尔(Merkel)细胞基底部,感受触压觉,属于慢适应机械感受器。

有被囊的神经末梢 由神经纤维末端分支和其外包裹的结缔组织被囊构成,有触觉小体(Meissner 小体)、克劳泽终球(Krause end bulb)、环层小体(Pacinian corpuscle)、鲁菲小体(Ruffini's corpuscle)(表 1),Golgi-Mazzoni 小体,神经肌梭和腱器官等。有些小体的功能尚不甚了解。

神经肌梭(图 1),呈梭形,中部膨大,称赤道部;两端细窄,称极部,存在于全身骨骼肌中,以四肢居多,是肌肉长度的感受器(属本体感受器)。肌梭的被囊较薄,成自结缔组织,内含 2—12 条细小的梭内肌纤维,因此梭内肌与骨骼肌(也称梭外肌)"并联"。梭内肌纤维可分两类,一类为较粗且长的核袋纤维,两端可穿出肌梭外,附着于肌内膜,它的中段膨大,有数十个细胞核聚集其中,肌浆网少,线粒体较多,收缩缓慢。另一类为较细且短的核链纤维,两端附着于被囊两端,肌纤维中段有许多细胞核排列成行似链状,肌浆网和 T 小管发达,线粒体较少,收缩较快。两类梭内肌纤维的中间部为感受装置,两端为收缩成分,所以两者呈"串联"关系。当梭外肌纤维收缩时,感受装置所受的牵拉刺激将减少,而当梭内肌纤维收缩时,则感受装置对牵拉刺激的敏感性将增高。肌梭的传入纤维(感觉纤维)支配有两类,一类是粗的有髓纤维(Ia),进入被囊时失去髓鞘,在核袋和核链纤维中段形成螺旋状或环状末梢,称初级感觉末梢。第二类是较细的有髓纤维(Ⅱ),在核链纤维两端形成花簇状末梢,止于肌纤维表面,称次级感觉末梢,有些核袋纤维两端也有分布。初级感觉末梢(或称初级感受器)感受肌肉长度和收缩速度的变化,而次级感觉末梢(或称次级感受器)主要感受长度的变化。感觉末梢接受刺激后进入脊髓,通过前角 α 运动神经元发出 α 纤维到达梭外肌,引起梭外肌收缩而出现牵张反射。神经肌梭的活动受运动传出纤维的控制,每个神经肌梭由 7—10 根细的有髓 γ 纤维支配,γ_1 终止于核袋纤维,形成板状终末(又称 P_2 终末)。γ_2 分布于核袋和核链纤维两端成蔓条状终末。当 γ 传出纤维活动加强时,梭内肌纤维收缩,拉长肌梭中段的感觉部位,提高肌梭的敏感性。γ 传出活动分为静态型和动态型,刺激动态 γ 传出可使快速牵拉时初级感觉传入的冲动增加;刺激静态 γ 传出可使缓慢持续牵拉时初级和次级感觉传入的冲动增加。此外,还有一种 β 纤维,是梭外肌的运动纤维的分支,在核袋纤维末端形成 β 板状终板,称 P_1 终末。β 传出对肌梭活动的控制不如 γ 传出重要。由于 γ 运动神经元还接受脑干下行纤维的控制,因此,γ 纤维经常有少量冲动到达梭内肌,使梭内肌轻度收缩,肌梭处于非常敏感状态。对肌梭的病理研究报告较少,肌强直性营养不良症(myotonic dystrophy)时,肌梭内梭内肌纤维增加到 60 条,此因肌梭承受牵拉增加,使梭内肌纤维纵向分裂所致,多见于肢体远端肌肉和疾病的晚期。

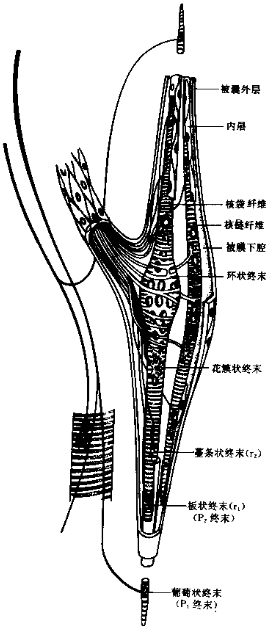


图 1 肌 梭

腱器官是分布在肌腱胶原纤维之间的感受肌肉张力的感受装置。梭形，被囊内包纵行的胶原纤维束和液体，较粗的有髓 I_b 纤维，由腱器官中部穿入，分成细支缠绕胶原纤维。腱器官与梭外肌纤维呈串联关系，当梭外肌发生等长收缩时，腱器官的传入冲动发放频率增加，当梭外肌发生等张收缩时，腱器官的传入冲动不变。肌梭的兴奋则不同，梭外肌作等长收缩时，肌梭的传入冲动频率不变，梭外肌作等张收缩时，肌肉长度缩短，肌梭受牵拉刺激减少，传入冲动频率减少。腱器官的传入冲动对同一肌肉的 α 运动神经元起抑制作用。因此，当肌肉受到牵拉时，先兴奋肌梭引起牵张反射，当牵拉力量进一步加大时，可兴奋腱器官使牵张反射受到抑制，以避免被牵拉的肌肉受到损伤。

感受器的生理特性 感受器可视为一种生物换能器。外界的刺激通过第二信使或离子通道，使感受器膜去极化，产生发生器电位或感受器电位。例如：机械刺激使膜变形，通道蛋白的电导发生改变，对 Na^+ 的通透性增大，Na^+ 流入膜内使膜电位下降形成发生器电位。发生器电位的大小在一定范围内和刺激的强度（和持续时间）成比例，随着刺激强度的增大，发生器电位逐渐增大，并以电紧张的形式在膜上扩布，使邻近的膜产生去极化，去极化积累到阈电位的水平，在感觉神经上引起一次传向中枢的动作电位，只要外界刺激持续存在，传入神经纤维上可以有一个个连续的冲动传向中枢，不同的感受器所产生的传入冲动在形式上十分相似，它引起不同的感觉取决于它所激活的脑部位。感觉末梢接受刺激有适应现象，它出现的快慢有很大的差别。皮肤触觉感受器可以产生快适应，当它受刺激时只在刺激作用后的短时间内有传入冲动发放，以后刺激仍然存在，但传入冲动可以逐渐降低到零。慢适应见于肌梭、颈动脉窦压力感受器和伤害性感受器，它们在刺激持续作用时，一般只是在刺激开始后不久出现一次冲动频率的某些下降，但以后可以较长时间维持在这一水平，直至刺激被撤除为止。一般认为，适应出现快慢的原因之一在于感受器特有的非神经性附属结构，例如环层小体中的环层结构能够把作用于小体表面的快速的压力变化传递给感觉末梢，而对于持续作用的压力则由于该结构的弹性而部分予以抵消，因此触觉易产生快适应。

运动神经末梢 分为躯体运动神经末梢（又称运动终板）和内脏运动神经末梢。

运动终板 指支配骨骼肌运动的神经末梢，即神经肌接头（图 2）。运动神经纤维在到达骨骼肌细胞前失去髓鞘，以裸露的轴突末梢嵌入到肌细胞膜上，轴突末梢的膜成为突触前膜，与其相贴邻的肌细胞膜成为突触后膜，两者之间有 20—50nm 宽的间隙。终板后膜还下陷成许多皱褶，从而可以增加后膜的面积。皱褶形成的深沟称为次级突触间隙。后膜附近的肌细胞胞质内有丰富的线粒体和较多的肌细胞核。在光镜下此区称为足板（sole plate）。神经内衣与肌内衣连续，神经膜细胞与终末胶质（teloglia）细胞连续，覆盖在轴突末梢的表面。当神经冲动到达末梢时，细胞外一部分 Ca^{2+} 进入膜内，小泡释放乙酰胆碱，作用于终板后膜上的 N 受体，结果使后膜对 Na^+、K^+ 的通透性都增加，静息电位减小，产生去极化，这一电变化称为终板电位。终板电位没有“全或无”性质，其大小与神经末梢释放的乙酰胆碱的量成比例，无不应期，可表现总和现象。终板电位以电紧张方式扩布到周围的一般肌细胞膜，使后者也发生去极化。一般肌细胞膜的 Na^+ 通道是电压依从性的，在膜电位去极化程度达到阈电位时，Na^+ 通道大量开放，Na^+ 内流造成的膜电位减小又进一步促使 Na^+ 通道开放，如此反复促进，以至形成一次动作电位，向整个肌细胞作“全或无”式传导。运动终板处的兴奋传递通常是 1 对 1 的，即运动纤维每有一次神经冲动到达末梢，都能可靠地引起肌肉兴奋一次，诱发一次收缩。突触前释放的乙酰胆碱，多余部分被终板后膜皱褶处的胆碱酯酶降解失活。

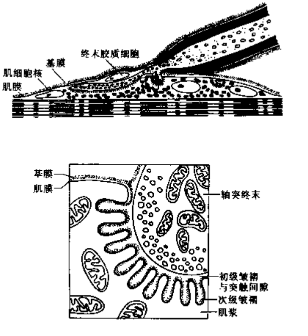


图 2 运动终板

运动终板的异常见于多种疾病。运动终板的轴突膨大融合成单一巨大的块状物是糖尿病早期的最常见的病变之一。任何神经病变和肌病均可引起运动终板的增大和畸形，只有神经病变，肌肉才可自神经末梢的近端获得新的神经支配。电镜下，运动终板的病变表现为神经轴突膨大、变性；突触小泡缺失；线粒体发生集聚，继而消失；同心圆状小体形成。次级突触间隙增大，最后足板面上可出现胶原纤维覆盖。重症肌无力是最常见的运动终板的原发疾病，影响眼外肌和肩带肌，还可累及舌肌、咽喉肌、呼吸肌。重症肌无力是一

种自身免疫性疾病，患者血液中存在乙酰胆碱受体的抗体。光镜下骨骼肌可见灶性淋巴细胞浸润（lymphorrhage）。免疫组化染色发现运动终板乙酰胆碱受体数目明显减少，突触后膜收缩。由于乙酰胆碱受体被相应抗体封闭，电镜下见足板的次级突触折叠增宽、变平甚至消失。

内脏运动神经末梢 指交感神经节和副交感神经节细胞发出的无髓（C类）纤维，分支或不分支，分布到平滑肌、心肌和腺细胞，常见神经纤维有许多念珠状的膨大（或称曲张体），其中含有小泡，位于所支配的细胞附近，膨大部的神经膜形成突触前膜，相接触的效应细胞膜形成突触后膜，后膜上分布受体。

神经胶质

神经胶质（Neuroglia）是神经组织中一种无传导冲动能力的细胞群，细胞体较神经元小，突起不分树突和轴突，具有终身分裂繁殖的能力，广泛分布于神经细胞体和神经纤维束之间，以细胞核计算，总数约为神经元的10倍，体积占神经组织总体积的1/2。神经胶质之间以缝隙连结（gap junction），这是一种低电阻的电耦合。神经胶质与神经元的膜紧密接触，狭窄的间隙仅10—20nm，葡萄糖和K^+、Na^+可以迅速通过。胶质细胞的膜电位较高，神经元兴奋时，释放K^+，使胶质细胞缓慢去极化，去极化可以总和，总和的大小与神经元兴奋的数目及频率有关，但不产生"全或无"式的动作电位。胶质细胞对神经元具有支持、营养、保护和修复等功能，如果神经胶质过度增生或者不能行使其正常功能，都将导致神经元在功能和形态上的失常。星形胶质的增殖是疤痕或肿瘤的来源。

神经胶质的分类及形态特点 中枢神经系统的胶质细胞分为两类，一类是大胶质（macroglia），包括星形胶质和少突胶质，另一类是小胶质（microglia），在中枢还有室管膜细胞。周围神经系统的神经胶质包括神经膜细胞和神经元周卫星细胞等。应用特殊的染色方法可以显示各类胶质细胞的全貌。

星形胶质的细胞体呈星形，由胞体发出许多突起，根据胞突的不同，可分为原浆性星形胶质细胞和纤维性星形胶质细胞，在硝酸银染色法中，前者胞突多而短，分支也多，多分布在灰质，后者胞突少而长、直，分支少，胞浆内富含原纤维。星形胶质位于神经元之间，神经元除了有突触接触的部分外，几乎均被星形胶质的突起包围。其中有的突起末端膨大形成脚板，脚板伸达毛细血管壁的基膜外围形成毛细血管外周的界膜，脚板之间有间隙，估计此膜占据毛细血管表面积的85%—99%，脚板也伸达脑和脊髓表面的软膜内侧，彼此相互连接构成一薄层胶质界膜，与软膜连在一起合称软膜胶质膜，作为脑脊液和脑实质之间的屏障。

少突胶质的胞体小于星形胶质，在硝酸银浸染标本中，其突起一般细小而少，常呈念珠状。电镜下，胞核较小而染色深，胞质内除了各种细胞器外，还有大量的微管以及特有的致密体，因此胞核和胞质的电子密度较深而易于与其他神经胶质鉴别。在中枢神经系统，少突胶质的突起包卷轴突，形成有髓神经纤维的髓鞘，一个少突胶质有许多突起，可提供邻近的40根以上的轴突形成髓鞘。在神经系统损伤时它参加吞噬活动，也能摄取神经递质γ-氨基丁酸，它能抑制神经元突起的生长，阻止中枢神经的再生，但这种抑制作用可以防止一种纤维的轴突长入其他纤维束，有利于不同神经纤维束的生长。

小胶质胞体小而呈梭形，由胞体发出几根突起，突起上还可发出少量分支，表面有许多小棘。细胞核最小而染色深，呈扁平或三角形，胞质较少，这种细胞及胞核的外形常不规整，这是因为小胶质经常改变形状进行运动或是吞噬异物的缘故。小胶质在中枢神经损伤时转变为巨噬细胞，有吞噬细胞碎屑的功能，或增生形成胶原结节（见于各种炎症，尤其是病毒性脑炎），在脑晚期梅毒，小胶质变形，形成特有的杆状细胞，而在平时则相对静止成为上述典型的小胶质。现在一般认为中枢神经系统损伤时，常因损伤范围不同，出现各种类型的吞噬细胞，如损伤没有或很少伤及血管，则损伤处的吞噬细胞以星形胶质为主，其次为小胶质；如伤及血管，则以位于血管周围的少突胶质为主，并有单核细胞和中性粒细胞参与，如损害合并炎症反应，则以血循环中的中性粒细胞和单核细胞为主。

室管膜细胞为覆盖在脑室和中央管的一层立方或柱形的上皮细胞，细胞腔面有纤毛和微绒毛。电镜下细胞侧面有缝隙连接和中间连接，在有的部位细胞基部有长突起伸到室管膜下层的血管，或伸到脑外表面，这种细胞称为伸长细胞。细胞质内有线粒体和高尔基复合体，多数位于细胞核上方，粗面内质网、游离核蛋白体和微管较少，有8—10μm的细丝和一些溶酶体。室管膜细胞的腔面有纤毛作快速运动，故能促使脑脊液流动。下丘脑的伸长细胞位于第三脑室底部，基突很长并可分支伸入神经毡中，其末端与毛细血管（如垂体门脉前毛细血管）或神经元相接触，所以认为它们可以从脑脊液吸收生物活性物质（如下丘脑分泌的一些促垂体激素）并转运至门脉系统，参加调节腺垂体的分泌活动。

神经膜（Schwann）细胞，其形状结构和功能见"神经纤维"条。

神经元周卫星细胞是神经节内包裹神经元胞体的一层扁平或立方形细胞，细胞核圆或卵圆形，染色较深，细胞外面有一层基膜。

贝格曼（Bergmann）胶质细胞，又称高尔基上皮细胞，是位于小脑皮质内一种特有的神经胶质。其胞体

位于普肯野细胞层,胞体向上伸出几个突起,穿过分子层直达小脑叶片内表面,突起末端在此膨大成脚板并彼此连接形成胶质界膜,这种上行的突起又称Bergmann纤维,在小脑发生中有引导颗粒细胞从外颗粒层返回到深部形成颗粒层的作用。

放射状胶质细胞(Müller细胞)为位于视网膜内的一种特有的星形胶质,见"视觉"条。

神经胶质的功能 少突胶质是中枢有髓纤维的髓鞘形成细胞,神经膜细胞参与周围神经的髓鞘形成。小胶质的功能主要是吞噬。星形胶质除了吞噬、屏障功能外,还有下列功能:①支持和隔离作用,星形胶质充填在神经元及其突起之间起支架作用,它往往将成群的突触终末包裹起来,形成突触小球(synaptic glomerulus),同样,对不同来源的传入神经终末也分别覆盖,使之彼此互不影响或干扰。②引导神经元迁移,在胼胝体形成中,星形胶质引导一侧半球的神经纤维生长到对侧半球。星形胶质、室管膜细胞和贝格曼胶质细胞的突起可引导发育中的神经细胞迁移到"定居"部位。③修复与再生功能,神经细胞因损害或衰老而消失后,其空隙由分裂增生的胶质细胞充填,增生的胶质细胞称反应性星形胶质,反应性星形胶质能释放神经营养因子刺激神经元及其突起的生长。如果增生过度则形成胶质瘤,它常常会引起癫痫发作。④运输和营养功能,星形胶质的突起膨大成脚板贴附在毛细血管壁上,其余的突起附着在神经元的胞体或树突上,因此,它可能转运血液和神经元之间的代谢物质,或者起排除神经元代谢产物的作用。星形胶质表面的β肾上腺素能受体激活后,细胞内糖元分解成葡萄糖,以供神经元利用。⑤摄取和释放化学递质,胶质细胞可部分摄取神经末梢释放的γ-氨基丁酸,限制递质的扩散,提高突触传递的效率。在星形胶质内,γ-氨基丁酸在转氨酶作用下,脱氨基给α-酮戊二酸生成谷氨酸,后者在谷氨酰胺合成酶作用下加氨形成谷氨酰胺,使有毒的氨不致在脑内积聚而损害脑。⑥吸收、储存神经元兴奋后释放的K^+,对细胞外高钾浓度起缓冲作用。在神经胶质发生疤痕时,可因细胞外K^+浓度过高,使神经元兴奋性增高,从而局部形成癫痫灶。⑦合成和分泌神经营养因子,如神经生长因子、层粘连蛋白(laminin)和纤连蛋白(fibronectin)等维持神经元生存,促进轴突生长。而它分泌的前列腺素和白介素则与神经系统的分化有关。⑧星形胶质作为脑内抗原呈递细胞,媒介脑免疫应答反应。胶质细胞膜上有主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex)简称MHCⅡ类蛋白,能结合经处理过的外来抗原,并呈递给T淋巴细胞,使T淋巴细胞识别抗原,产生免疫应答,星形胶质在免疫反应中的作用可能与自身免疫性疾病有关。星形胶质上有许多受体,如乙酰胆碱、肾上腺素、5-羟色胺和一些神经肽受体,尤其β-肾上腺素受体的密度高于神经元,受体被激活后影响星形细胞的代谢。

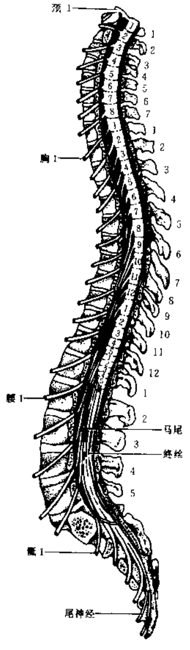
脊髓

脊髓(spinal cord)是中枢神经系统的低级部位,在枕骨大孔处,约在延髓锥体交叉的下端或颈1脊神经最大根丝平面和脑相接。脊髓的功能是传导信息和整合反射。各种感觉和运动功能必须通过脊髓内纤维束的传导才能完成。在整体内,脊髓反射是在脑的高级中枢支配下完成的。

脊髓的外形 脊髓位于椎管内,由齿状韧带、神经根及终丝固定于椎管内,自上而下共分出31对脊神经根:颈段8对,胸段12对,腰段5对,骶段5对,尾神经1对,因此脊髓也相应分成31个节段。在颈4—胸1处脊髓梭形膨大成颈膨大,发出支配上肢的神经;由胸12—骶3脊髓组成腰骶膨大,发出支配下肢和盆腔器官的神经,脊髓下端逐渐变细成圆锥,成人的圆锥终止于腰1下缘或腰1—2交界处,从脊髓圆锥下端伸出一根细丝,称为终丝,终止于第2尾椎体骨膜的背侧,它与周围几乎垂直的腰骶神经根丝构成马尾。马尾由腰2至尾节共10对神经根组成。临床上作腰椎穿刺以收集脑脊液或测脑内压时常在第3、4腰椎间进行,可以不损伤脊髓。脊髓的表面有数条纵行的沟裂,前面正中裂较深,后面正中沟较浅,在脊髓的后外侧,脊神经后根根丝穿入的浅沟,称后外侧沟,左右各一。同样在前根根丝穿出处有两条前外侧沟。在颈髓和胸髓上部,后正中沟和后外侧沟之间有一条浅的后中间沟,是薄束和楔束的分界沟。脊髓的前、后根丝集合成31对感觉后根和31对运动前根,后根上有脊神经节,内含感觉性假单极神经元,其中枢突组成感觉性传入纤维进入脊髓,传递躯干、四肢的浅感觉和本体感觉。前根主要由传出纤维组成,其中大部分来自脊髓前角α-运动神经元的轴突,余下约1/3的纤维来自前角γ-运动神经元,还有脊髓侧角神经元发出的自主性节前纤维,前根中混杂一部分感觉性传入纤维,它们在前根中行进一段路径后又返回后根。前、后根在脊神经节以前称根神经,在脊神经节之后合成脊神经,经椎间孔出椎管,与躯干、四肢及大部分内脏器官联系。

脊髓的增长较脊椎慢,3个月的胎儿,脊髓与椎管等长,出生时的婴儿,其脊髓圆锥的尾端达腰3水平,成年后,则只到第1腰椎下缘(男)或第2腰椎(女),约长40—50cm,仅占据椎管全长的2/3。脊髓节段与同序数的椎体并不完全对应,颈1—4脊髓节与相应的椎体同样高度,颈5—8及胸1—4比同序数的椎体高一个椎体,胸5—8高两个椎体,胸9—12高三个椎体(如胸9节段平对胸6椎体),腰脊髓节约位于胸10—11椎体平面,骶、尾脊髓节在胸12及腰1椎体平面(见

图)。



脊髓节与椎骨的对应关系

脊髓的内部结构 脊髓由白质和灰质组成,中央部的灰质在横断面上略呈蝶形或H形,中央小管为中央管,纵贯脊髓全长,但在成人常有部分阻塞。灰质外围绕由有髓神经纤维组成的白质,内含联系脊髓内部的固有束及联系脑的上下行纵行排列的纤维束,每侧白质以前、后外侧沟为界分为前索、外侧索及后索,两侧后索之间有一后正中隔将其隔开。脊髓灰质分为后角(柱)、前角(柱)及两者之间的中间带,在胸髓及上腰髓的中间带向外侧突出而成为侧角(柱),两侧灰质横连成灰质连合,在中央管前后分别称灰质前、后连合。神经细胞在灰质内的分布是不均匀的,有些细胞聚集成群,称神经核,有些细胞散在分布,其中大部分为束细胞,其轴突构成固有束。

后角(柱) 主管感觉。从背侧到腹侧的神经核团依次为:①缘层,内含边缘核。②胶状质,主要由大量小神经细胞组成,如外层的柄细胞和内层的岛细胞,为中间神经元,对感觉信息的传入起调制作用。多数岛细胞的递质是γ-氨基丁酸。在颈1—3节段内,胶状质显得较大,为三叉神经脊束核的下端延续部分,所以高颈段损害可有面部感觉障碍。③后角固有核。④网状核,位于固有核的腹外侧网状结构内,此核纵贯脊髓全长。颈1—2后角的腹外侧的外侧索白质内有一外侧颈核,此核在食肉动物发达,在人类发育很差,与痛觉和触压觉传导有关。⑤胸核(Clarke背核),位于后角底部的内侧,此核仅见于颈8—腰3节段,是脊髓小脑后束的第二级神经元,将肢体位置及运动觉传至小脑。⑥后角连合核,位于后角胸核的腹侧。根据Rexed的脊髓灰质分层,后角为第Ⅰ—Ⅵ层,中间带为第Ⅶ层,前角为第Ⅷ—Ⅸ层,中央灰质为第Ⅹ层。脊髓灰质的分层与核团的对应关系见表。

脊髓灰质分层与核团的对应关系

层 次	对应的核或部位	说 明
Ⅰ	后角边缘核	相当于后角
Ⅱ	胶状质	
Ⅲ、Ⅳ	后角固有核	
Ⅴ	网状核	相当于后角颈
Ⅵ	后角底	仅见颈、腰膨大节段
Ⅶ	中间带和胸核	在颈、腰膨大处,此层延伸到前角中央部
Ⅷ	前角后部	在颈、腰部只局限于前角内侧部
Ⅸ	前角的内侧核和外侧核	在不同节段有不同范围
Ⅹ	中央灰质	相当于灰质前、后连合

后根中传导伤害性刺激的Aδ和C纤维终止在第Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ及Ⅹ层,传导非伤害信息的Aβ传入纤维终止在第Ⅲ—Ⅴ层。传入纤维的末梢释放P物质(SP)和谷氨酸,后角Ⅰ、Ⅱ层和Ⅹ层中P物质及其受体含量丰富。脑干中缝大核的5-羟色胺能神经元,延髓和脑桥的去甲肾上腺素能及肾上腺素能神经元,延髓的SP神经元也有下行投射纤维终止于后角,构成脑干下行调制系统的一部分。大脑皮质感觉区下行纤维投射到第Ⅳ层,下丘脑的催产素或加压素能纤维终止在第Ⅰ层。

后角第Ⅰ—Ⅴ层内分布有氨基酸能神经元、胆碱能神经元和肽能神经元,肽能神经元内含有P物质,缩胆囊肽、脑啡肽、生长抑素等肽类物质。在功能上,后角神经元可分为投射神经元和中间神经元。投射神经元又可分为非伤害性感受神经元、特异性伤害感受神

经元和非特异性伤害感受神经元。特异性伤害感受神经元主要分布在第Ⅰ层,少量在第Ⅴ层,能被伤害性感受器的 Aδ 和 C 类纤维兴奋。非特异性伤害感受神经元分布在Ⅰ、Ⅳ—Ⅵ层,多数在第Ⅴ层,可被传递多种伤害性和非伤害性信息的 A 类、C 类纤维激活。投射神经元接受皮肤、肌肉、关节和内脏刺激的传入,不同的感觉传入可会聚在同一神经元,例如躯体-内脏会聚神经元,使躯体、内脏的传入冲动相互起易化或抑制作用,成为牵涉痛和针刺治病的机制之一,兴奋性或抑制性中间神经元通过与投射神经元的突触或非突触联系对感觉的传入起调制作用,其递质有天冬氨酸、P 物质、脑啡肽、强啡肽、甘氨酸、γ-氨基丁酸等。脑啡肽能中间神经元可减弱或抑制第Ⅰ、Ⅴ层投射神经元对伤害性刺激的反应。"痛觉闸门学说"提出粗纤维(传导触压觉)的传入冲动通过兴奋后角胶状质内抑制性中间神经元,使投射神经元的活动减弱,痛觉信息向脑传递受到阻遏,此时,胶状质细胞的活动起着闸门样"关闭"的作用,因此抚摸皮肤或电刺激兴奋粗纤维能产生止痛效果。后角的投射神经元发出二级纤维通过前连合交叉到对侧,组成感觉的上行传导束,由于后根中大部分粗纤维绕过后角,直接进入后索,所以后角与前连合病变时,只有该节段的痛温觉纤维破坏,使痛温觉消失,而触觉及本体感觉仍然存在,深浅感觉分离。中间带灰质的外侧与前后角之间的凹陷部有些灰质小梁突入白质,与白质相互交织,称网状结构,此区向上延伸与延髓网状结构的内侧部接续。颈 8 或胸 1 至腰 2、3 节段中间带灰质向外突出形成的侧角内,含有中间外侧核,为交感神经元胞体所在处。骶 2 至 4、5 节段虽无侧角,但位置与中间外侧核相当的细胞,称骶副交感核(见"自主神经系统"条)。侧角神经元的递质有:乙酰胆碱、P 物质和 γ-氨基丁酸。下丘脑的催产素或加压素能纤维,脑干的 5-羟色胺能纤维、去甲肾上腺素能纤维都可投射至侧角,可能对交感神经元的活动具有一定的调节作用。

前角(柱) 主管运动。运动核分为:①内侧群(或内侧核),位于前角内侧部,支配躯干肌。②外侧群(或外侧核),主要存在于颈膨大和腰膨大部,支配四肢的肌肉。颈 1 至 5、6 前角的中央有副神经核,颈 3 至 5 前角内侧群的内侧部有膈神经核支配膈肌,颈 3 至 5 节双侧前角细胞损害时,出现两侧膈神经麻痹,引起呼吸困难。累及副神经核则出现胸锁乳突肌和斜方肌麻痹、萎缩。前角内有大型的 α-运动神经元和较小的 γ-运动神经元,主要位于第Ⅸ层,它们是胆碱能神经元,胞体内的乙酰胆碱可与其他调质,如降钙素基因相关肽(CGRP)共存。α 运动神经元的轴突约占前根运动纤维的 2/3,支配骨骼肌的梭外肌纤维,传递随意运动的冲动。功能上,α-运动神经元又分两型:紧张型(tonic)的轴突传导速度较慢,支配慢肌或红肌纤维,在维持肌紧张中起作用。位相型(phasic)的轴突传导速度较快,支配快肌或白肌纤维,能使肌肉快速收缩,在腱反射中起作用。γ-运动神经元的轴突约占前根的 1/3,支配肌梭内的梭内肌纤维,它与肌梭内的感觉神经共同组成肌肉张力的监控系统,执行正常反射和随意运动。功能上也分两型:静力型(static)支配肌梭内核链纤维(γ_2 传出纤维),主要感受缓慢持续的牵拉。动力型(dynamic)支配核袋纤维(γ_1 传出纤维),感受快速牵拉比较敏感。前角内一些中、小型中间神经元,主要分布在Ⅶ层,第Ⅸ层也有散在分布,它们多数是脊髓内部的,同侧和对侧的联络神经元。中间神经元中有一种名叫闰绍细胞(Renshaw 细胞),它是甘氨酸能的抑制性神经元,接受 α 运动神经元轴突的侧支,而它们的轴突返过来与同一个或其他的 α 运动神经元形成突触联系,构成一个负反馈环路,保证 α 运动神经元传出的准确性和稳定性。Ⅶ、Ⅷ层内还有非特异性伤害感受神经元的分布。Ⅷ层接受内侧纵束,网状脊髓束和前庭脊髓束的下行纤维,调节前角运动神经元的活动,特别是 γ-运动神经元的活动。脑干下行的促甲状腺素释放激素(TRH)纤维、SP 纤维、单胺类递质纤维都可分布在前角。α 运动神经元是躯体运动的最后通路,属于下运动神经元,下运动神经元瘫痪可见于脊髓前角(或脑神经运动核细胞)、前根、运动神经纤维受损时,称弛缓性瘫痪或软瘫。因为前角运动神经元对其支配的肌肉纤维有营养作用,所以前角受损后两周肌肉出现萎缩。

中央管周围灰质内存在肽能神经元、5-羟色胺能和 γ-氨基丁酸能神经元以及肽能神经纤维。灰质周围一些神经元的突起可穿过室管膜细胞与脑脊液接触,成为接触脑脊液神经元,可能参与神经－体液的调节。

脊髓的白质见"脊髓传导束"条。

脊髓的功能 主要有两个方面。一是传导功能(见"脊髓传导束"条)。另一个功能是完成某些躯体运动的基本反射,如牵张反射、屈肌反射。也能完成内脏活动的基本反射。正常情况下,这些反射都需高级中枢的调节。①牵张反射是指骨骼肌受到外力牵拉而伸长时,被牵拉的肌肉即反射性地发生收缩,因为脊髓的牵张反射主要表现在伸肌,又称伸肌反射。它有两种表现形式,一种是位相性牵张反射,如腱反射,快速敲击股四头肌肌腱,则股四头肌发生收缩。另一种是紧张性牵张反射,如肌紧张,肌肉被缓慢持续牵拉时,被牵拉肌肉持续收缩,出现肌张力增高,以保持身体的姿势。前者的反射时很短,在中枢延搁的时间不超过 0.8 秒,是种单突触反射。后者是一种多突触反射。两者的反射弧相似,感受器是肌梭,传入纤维是 Ⅰa 类或Ⅱ类(相当于 Aβ 类)粗纤维,进入脊髓后根,兴奋同一节段的前角 α 运动神经元,使梭外肌中的快肌纤维收缩,产生腱反射;使慢肌纤维收缩,产生肌紧张。肌

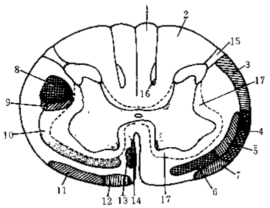
紧张的反射收缩力量并不大，不表现明显的动作，这可能是因为同一肌肉内的不同运动单位进行交替性的收缩，所以肌紧张能持久维持而不易疲劳。在整体，牵张反射受到高位中枢的调节，如果皮质脊髓束损伤，牵张反射增强，表现为肌张力增高，腱反射亢进，是锥体束病变的主要征象。牵张反射减弱或消失可以由反射弧中任何部位被损伤所引起，是下运动神经元病变的特征。检查腱反射有助于受损脊髓节段的定位。腱器官是另一种牵张感受器，由较细的Ⅰ类纤维（或称Ⅰb类）支配，与梭外肌纤维呈串联关系，感受肌肉的张力变化。肌肉受到牵拉时，首先兴奋肌梭引起牵张反射，牵拉力量进一步加大时，腱器官兴奋，传入冲动对同一肌肉的α运动神经元起抑制作用，使牵张反射受到抑制，避免被牵拉的肌肉受到损害。②屈肌反射和对侧伸肌反射。脊髓可以独立完成一些屈肌反射，当脊髓发生完全性横贯性损害时，支配下肢伸肌肌张力的网状脊髓束及前庭脊髓束受到破坏，下肢屈肌活动失去伸肌的拮抗作用，瘫痪的下肢处于屈曲状态，称屈曲性截瘫。还有一些屈肌反射在正常时受锥体束下行性的抑制，当大脑运动区功能障碍或锥体束破坏时，则表现出来，如巴彬斯基征（Babinski's sign），也是一种屈曲反射。③浅反射是脊髓的皮肤、粘膜反射，刺激皮肤或粘膜某个区域能引起相应节段的肌肉发生反射性收缩，常见的浅反射中枢是：上腹壁反射在胸7—8节段，中腹壁反射在胸9—10，下腹壁反射在胸11—12，提睾肌反射在腰1—2，肛门反射在骶4—5，反射弧的中断可使皮肤反射消失。腹壁反射的反射弧尚受锥体束的调节，锥体束受损后，该反射也可消失。④内脏活动反射。如血管张力反射，发汗反射，排尿、排便反射和性反射等。脊髓内交感神经和部分副交感神经的节前神经元是内脏反射的低级中枢。⑤躯体-内脏反射以及内脏-躯体反射。前者如冷热刺激腹部皮肤可引起胃肠蠕动的增强或减弱，后者如内脏病变时引起相应脊髓节段的肌肉痉挛性收缩，产生"牵涉痛"。正常时，脊髓的反射中枢受到脑的经常性调控，如果离断脊髓与脑的联系，脊髓的低级中枢突然丧失高级中枢的下行性兴奋作用，使脊髓暂时处于兴奋性极为低下的状态，此时在脊髓横断面以下的脊髓反射消失，肌张力低下或消失，血管扩张，血压下降，发汗反射消失，尿便潴留，也无病理反射，这种现象称脊休克或断联休克。休克期的长短取决于进化过程中脊髓功能对大脑的依赖程度，脊髓完全横贯时，1—4周内，反射完全丧失，数周到数月后反射活动逐渐恢复，血压逐渐上升到一定水平，排尿反射恢复，但因失去与脑的联系，排尿成为非随意活动。此时屈肌紧张，呈现上运动神经元瘫痪状态。

脊髓的血供 脊髓的血液由椎动脉和多支根动脉供应。椎动脉发出一根沿脊髓前正中裂下降的脊髓前动脉和两根沿脊髓后外侧沟下降的脊髓后动脉，这三根动脉在沿脊髓表面下降途径中受到多支根动脉的补充加强。根动脉来自椎动脉、颈、肋间、腰、骶动脉或髂腰动脉的脊髓支，根动脉穿过椎间孔后分成前根动脉和后根动脉，沿前根和后根内行，分别与脊髓前、后动脉吻合，形成包围脊髓的冠状动脉环，称为血管冠，由此发出中央支，或称沟动脉进入脊髓。脊髓前动脉发出的沟动脉供应脊髓前2/3部分，包括前角（柱）、前外侧索和后角（柱）基部，脊髓后动脉供应后1/3，即后角（柱）的其余部分，后索及前外侧索周缘部，而中央管及其后方灰质是血供薄弱的区域。如果按脊髓上段、中段、下段划分，其血供情况是：①上段区，包括颈髓及胸1—3节段的血供来自脊髓前动脉及椎动脉所属的前根动脉，该区的沟动脉较粗，而且多，血供丰富。②中段区，相当于胸4—8节段的血供，来自主动脉-肋间动脉分支而来的前根动脉，此区的沟动脉较细，数量也少，一般认为胸4节段和腰1节段为血供的边缘带，一旦缺血坏死可产生类似脊髓横贯损伤的症状。③下段区，从下位胸髓至脊髓圆锥，血供主要来自第7或8肋间动脉到第4腰动脉组成的大前根动脉，或称腰膨大动脉，Adamkiewicz动脉，该区的沟动脉较粗，数量多。脊髓的静脉回流经前、后根静脉和硬膜外椎内静脉丛注入椎、肋间、腰及骶诸静脉，继而穿硬脊膜与硬脑膜窦相沟通。硬膜外椎内静脉丛没有瓣膜，血流方向常随胸腹腔压力的变动而改变，当举重、屏气、咳嗽时，胸腹腔压力增高，易使胸、腹、盆腔感染的病源菌或恶性肿瘤细胞转移入脑。

脊髓传导束

脊髓的传导束位于白质，由后根传入纤维、联系脊髓内节间反射的固有束以及连接脊髓和脑的上、下行纤维束所组成。纤维束（tract, bundle, fasciculus）是指具有起点、行程、终止和功能相同的一组纤维，神经纤维束在白质内占有一定位置，但相邻的各束间，大多互相重叠，一般长距离的纤维束位于白质周围，短距离的纤维束靠近灰质，纤维束一般按它的起止命名（见图）。脊髓通过纤维束传导感觉和运动的神经冲动，将躯体、内脏活动与脑的活动联系起来。

固有束 传入纤维在后角换元后，由后角细胞和束细胞的轴突构成固有束，在灰质周围三个索内形成前固有束、外侧固有束和后固有束。固有束纤维在同侧或对侧灰质边缘上升、下降较短距离后，又返回灰质而终止。发自胶状质细胞的一部分固有束走行在背外侧束的外侧分，束内纤维行程较长，上行或下行数个节段后，复终止在第Ⅰ—Ⅲ层内。固有束除了完成节段间多突触反射外，还传递皮肤、内脏的感觉性信息，部分痛感觉由它上传，经多次换元后到达丘脑和皮质。



脊髓的纤维束

1. 薄束 2. 楔束 3. 脊髓小脑后束 4. 脊髓小脑前束 5. 脊髓丘脑侧束 6. 脊髓丘脑前束 7. 脊髓网状束、脊髓顶盖束、脊髓橄榄束 8. 皮质脊髓侧束 9. 红核脊髓束 10. 网状脊髓束 11. 前庭脊髓外侧束 12. 顶盖脊髓束 13. 皮质脊髓前束 14. 前庭脊髓内侧束、内侧纵束 15. 背外侧束 16. 束间束 17. 固有束

上行纤维束(感觉传导束) 感觉的上行性传入主要有后索系统和腹外侧系统，部分传入产生知觉；部分通过脊髓顶盖束完成视、听反射；或通过脊髓网状束参加网状上行系统，维持觉醒；或通过脊髓小脑束以及脊髓橄榄束、脊髓前庭束、脊髓脑桥束中继后投射至小脑。

后索 它起自肌腱、关节、骨膜和皮肤、皮下结缔组织的各种感觉末梢，传入纤维属于 Aα(Ⅰ)、Aβ(Ⅱ)类粗纤维，组成脊神经节的周围突，中枢突经后根内侧部进入后索，或在脊髓后角换元后进入后索，后索中长的升支主要由一级纤维和部分二级纤维构成，即薄束和楔束。后根中一部分纤维或其侧支不进入后索而终止在脊髓前角，执行单突触或多突触反射。胸7以下的后根升支组成薄束，胸6以上的升支组成楔束。后索内的纤维排列依次为：来自骶、腰、胸、颈的后根纤维由内侧向外侧排列。后索传递本体感觉(深部感觉)和精细触觉，关节位置变化的感觉一部分被加工成有意识的知觉，通过后索传导的知觉，定位精确，对物体有立体感。后索损害时，病灶侧损害水平以下振动觉，两点辨别觉和关节肌肉觉缺失，痛温觉存在，发生感觉性共济失调：运动不准确、不协调而显得笨拙，但尚可依靠视觉得到部分补偿。

脊髓丘脑束 起自皮肤粘膜、内脏的 Aδ(Ⅲ)、C(Ⅳ)类较细的有髓和无髓神经纤维，大部分传入纤维经后根外侧部进入脊髓，在背外侧束上行几个节段后在后角换元，换元后纤维交叉到对侧，在外侧索上行，组成脊髓丘脑侧束，不经交叉在同侧前索上行组成脊髓丘脑前束。脊髓丘脑侧束传导温度觉以及有定位特点的刺痛觉(或称快痛)，脊髓丘脑前束的外侧部纤维传导粗浅触觉，内侧部纤维传递压痛，前束也可能传递痒觉。脊髓丘脑侧束中传递温度觉的纤维位于痛觉纤维的背外侧，因此可以发现痛觉和温度觉分离性障碍。脊髓丘脑侧束中上行纤维按节段排列，由外向内依次为骶、腰、胸、颈节的纤维，而传递内脏感觉的纤维可能位于最内侧、贴近固有束。髓内病变侵及脊髓丘脑侧束，痛温觉的障碍从病变节段逐渐向下扩展，因肛门周围皮肤的痛温觉纤维位于侧束最外缘，所以痛觉仍保留。髓外病变引起的痛温觉障碍从下肢向上扩展。一侧脊髓丘脑束被切断或受损伤时，产生对侧痛温觉障碍的平面较受损平面低1—2个节段，因内脏感觉是双侧传导的，所以不受到损伤，触觉由脊髓丘脑束和后索双重传导，所以也不受影响。

脊髓网状丘脑束 种系发生较脊髓丘脑束古老，又称旧脊丘束。初级传入纤维为C类纤维，在后角换元后大部分不交叉而进入同侧外侧索，上行终止在延髓、脑桥的网状结构，中脑中央灰质和上丘深层。经过多突触传递，最后终止在丘脑板内核群、下丘脑及其他边缘系统结构，少量纤维直接到达丘脑板内核群。脊髓丘脑束也有侧支至网状结构，加入旧脊丘束。旧脊丘束传递弥散，不定位的灼痛(或称慢痛)，并引起痛觉时的情绪反应。旧脊丘束中有一部分纤维属脊髓网状束，它终止在延髓巨细胞网状核、外侧网状核、脑桥尾侧网状核和中脑网状结构。

脊颈束 此束在灵长类不明显，而在猫特别发达。脊颈束起始神经元位于后角第Ⅳ、Ⅴ层，接受 Aβ、Aδ和C纤维的传入。脊颈束上行到达同侧颈外侧核，后者发出轴突加入对侧内侧丘系而终止于丘脑腹后外侧核，与触、压觉和伤害性刺激的传导有关。

脊髓顶盖束 初级传入纤维进入后角后，由后角固有核发出此束，交叉到对侧与脊髓丘脑束伴行，止于中脑顶盖(即上丘和下丘)和中央灰质，与伤害性冲动传导及视听反射有关。此束或许是脊髓丘脑束的一个侧支。

脊髓小脑束 神经肌梭和腱器官的 Aα(Ⅰa、Ⅰb)、触压感受器的 Aβ(Ⅱ)类粗纤维进入脊髓，在脊髓灰质不同部位换元后发出脊髓小脑前束和后束。后束起自胸髓和上腰髓(T1—L2)后角的胸核(Clarke 背核)，在同侧外侧索后部周缘上行到小脑，由于下腰段和骶段内无胸核，所以该部位的后根纤维进入脊髓后，先在后索内上行至上腰段才能到胸核换元。前束可能起自腰髓的后角基部和中间带外侧部(Ⅴ、Ⅵ及Ⅶ层)，大部分纤维交叉到对侧，沿外侧索周缘，脊髓小脑后束的前方上行，经小脑上脚(结合臂)的背侧进入小脑。前、后束传递下肢和躯干、胸以下部分的非意识本体感觉，协调整个肢体或个别肢体肌肉的精细运动，后束还传递皮肤触压觉。上肢和颈部的本体感觉和触压觉沿楔束上行，经延髓的楔外核(位于楔束核的外侧)中继后传至

同侧小脑,称楔小脑束。

脊髓前庭束 此束的一部分纤维是脊髓小脑后束纤维的侧支,一部分纤维起自胸核以外的后角神经元,从腰髓开始沿同侧侧索上行,主要终止于前庭外侧核,少量纤维终于前庭脊髓核。此束传递的信息与身体平衡的维持和姿势的调节有关。

脊髓橄榄束 此束起自脊髓各节段内的后角和中间带,在对侧侧索内上行,经背侧和内侧副橄榄核中继后再次交叉进入小脑,传递皮肤感觉和肌腱本体感觉。

内脏感觉传导途径 胸腹腔内脏的感觉由 Aβ、Aδ 和 C 纤维传导,经后根进入脊髓后角,可能终于 V、X 层,由此发出内脏感觉束,可在同侧或对侧侧索内紧靠脊髓丘脑束和脊髓网状束上行到达中脑水管周围灰质和丘脑。根据电刺激内脏大神经的反应,发现在后角有内脏-躯体神经元,多集中在Ⅰ、Ⅴ、Ⅶ及Ⅷ层,它接受躯体和内脏传入的刺激,通过脊髓丘脑束和脊髓网状束上传。内脏痛觉的上传途径是多种的,除脊髓丘脑束外,经面、舌咽、迷走神经传入的痛觉信息经延髓孤束核、脑干网状结构多次换元,终止于丘脑中线核群、前核、背内侧核和大脑边缘系统。内脏痛觉传入纤维进入脊髓后也可由固有束上行,经多次换元到达网状结构和丘脑板内核群。膀胱、直肠的痛觉纤维沿后索上行。脊髓的上行纤维中最近发现有从脊髓直接到达下丘脑的纤维。

下行传导束(运动传导束) 它们起自脑的不同水平下行到脊髓,直接或间接通过中间神经元终止于前角和侧角。下行传导束分为两大类,一类称皮质脊髓束,与皮质核(脑干)束组成锥体系,传导随意运动的神经冲动。第二类由大脑皮质通过皮质下各中枢间接地与脊髓前角发生联系,这类下行传导束称锥体外系,包括红核脊髓束、网状脊髓束、顶盖脊髓束、前庭脊髓束、内侧纵束、内脏运动传导束和橄榄脊髓束。锥体外系的功能是保证运动的准确和协调。

皮质脊髓束 起自大脑皮质中央前回 4、6 区(占 60%)和中央后回 3、1、2 区(占 40%)。全部纤维约有 100 多万条,90% 的纤维直径为 1—4μm,由大中型锥体细胞发出。2% 左右为 10—20μm 的粗纤维,由中央前回的贝茨(Betz)锥体细胞发出。75%—85% 的皮质脊髓束纤维在延髓锥体的下端交叉,交叉后在对侧背外侧索下降,构成皮质脊髓侧束,此束的纤维排列有定位,由内向外依次为颈、胸、腰、骶部。不交叉的纤维在同侧侧索下降,构成皮质脊髓前束,此束下行到上胸部仍在白质前连合处交叉,终于对侧灰质。另有不交叉的纤维在同侧侧索下降,终止于同侧前角,称 Barne 前外侧束,这些纤维支配同侧躯干肌,所以躯干肌受双侧半球支配,一侧皮质脊髓束受损,躯干肌并不瘫痪。皮质脊髓束终止在脊髓灰质Ⅳ—Ⅷ层,大部分纤维止于中间神经元,中继后再与前角 α 和 γ 运动神经元发生联系,支配四肢远近端肌肉和躯干肌,少数起自皮质 4 区贝茨细胞的粗纤维,传导速度最快,可与前角 α 运动神经元建立单突触联系,只支配肢体远端肌肉,与精细的技巧运动有关,其余的细纤维与粗大动作和肌紧张调节有关。有报道中央后回发出的纤维主要终止于脊髓后角,影响后角的感觉传入。大脑皮质发出皮质脊髓束的神经元称为上运动神经元,而脊髓前角运动神经元称下运动神经元。上运动神经元或锥体束受损时,瘫痪的肌肉肌张力增高、痉挛,浅反射减弱或消失,腱反射亢进,同时出现病理反射。

红核脊髓束 起自中脑红核大细胞部,离开红核后立即交叉下降,终于脊髓Ⅴ—Ⅶ层。人类的红核脊髓束较小,只达脊髓上部。红核的小细胞发出纤维到脑干网状结构(如红核橄榄纤维),中继后再发纤维加入网状脊髓束下行到脊髓。这些束的功能是调节屈肌的张力和易化屈肌的运动。

网状脊髓束 分为内侧束和外侧束。网状脊髓内侧束起自脑桥头端、尾端网状核,部分纤维起自中脑被盖网状结构,下行于脊髓前索,终于同侧脊髓灰质第Ⅶ—Ⅷ层,少数纤维交叉到对侧。外侧束起自延髓网状结构(主要是巨细胞网状核),大部分纤维交叉,下行于脊髓侧索,终于灰质Ⅶ层,通过中间神经元影响 α 和 γ 运动神经元的活动。内侧束对肌紧张和肌运动有易化作用,外侧束有抑制作用。网状脊髓束中还有伴行的孤束核脊髓束,此束终止至膈神经核、前角和中间外侧核,是呼吸、呕吐等反射活动的传出途径。延髓中缝核群的 5-羟色胺能纤维也在网状脊髓束中下行,主要中止于脊髓灰质Ⅰ、Ⅱ层,影响感觉的传导。

前庭脊髓束 分内、外侧两束,分别起自前庭内侧核和外侧核。两束在同侧下降,进入脊髓前索,外侧束止于灰质全长的第Ⅶ、Ⅷ层,易化同侧伸肌肌紧张和肌运动,对屈肌有抑制作用。内侧束止于颈髓及上胸髓灰质,易化颈部、上肢的屈肌运动。这些作用与前庭反射的姿势调节和去大脑僵直的发生有关。

顶盖脊髓束 发自中脑顶盖,分为内、外两束。顶盖脊髓内侧束在内侧纵束前方形成背侧被盖交叉,至脊髓在前索中下行,大部分纤维终止于颈 1—4 灰质Ⅶ、Ⅸ层,第Ⅸ层内终于副神经脊髓核,此束传导的冲动可引起颈和上肢运动,以完成对视、听觉的反射性姿势活动。顶盖脊髓外侧束有交叉和不交叉两种纤维,在脊髓侧索下降,一直到腰骶髓,终于灰质Ⅶ、Ⅷ层,还有些纤维终于中间外侧核内交感神经元,经交感干到颈上神经节中继后,再发出节后纤维到瞳孔开大肌,引起在黑暗中的瞳孔扩大反应。

内侧纵束 起自中脑中介核、后连合核和达克谢维奇核(Darkschewitsch 核),大部分纤维却来自网状结构和前庭神经核,在脊髓前索中下行至上胸髓,进入灰质Ⅶ、Ⅷ层。换元后到达前角运动神经元。此束的作

用主要是协调眼球和头颈部运动。

内脏运动传导束 此束分散在脊髓侧索和前索中,与网状脊髓束、固有束和皮质脊髓束伴行,确切途径不太清楚。内脏运动传导束是多突触的通路,终于脊髓中间外侧核。下丘脑核团有纤维投射到脊髓。延髓呼吸中枢的冲动通过孤束核脊髓束和网状脊髓束影响肋间肌、膈肌和支气管平滑肌的活动。此传导束受损引起自主神经功能障碍,如伤及胸1—2节段则出现同侧霍纳征(Horner 征)。

脊髓传导束在白质内分布:后索有上行的后索系统,侧索内有上行的脊髓丘脑束和下行的皮质脊髓侧束,前索有皮质脊髓前束和锥体外系的下行束。原因不明的侧索硬化主要累及皮质脊髓束。

脑干

脑干(brain stem)是脑的中轴部分,包括延髓、脑桥、中脑,有的人把间脑也包括在内。脑干位于颅后窝,延髓和脑桥卧于枕骨基底部的斜坡,中脑较为狭缩,斜行通过小脑幕切迹而连于间脑,脑干背侧与小脑相邻,它的上方被大脑半球所覆盖。上、下行的传导束通过脑干与脊髓、小脑和大脑半球相联系。十二对脑神经除第一对外都与脑干相连,因而脑干内有与各对脑神经相连的脑神经核,并随之而产生多途径联系的网状结构。脑干的运动中枢调节骨骼肌肌紧张的分布,使身体保持一定的姿势。中脑顶盖有视、听运动反射中枢。网状结构内有重要的呼吸、心血管中枢,网状上行激动系统维持觉醒,并参与运动和感觉的调节。

脑干的外形 延髓下半细小,似脊髓的延续,上半膨大,腹侧面有锥体及橄榄体,其深面分别为皮质脊髓束和下橄榄体,背侧面有薄束和楔束隆起的薄束结节、楔束结节。脑桥的腹侧面更宽阔膨隆,为纵行和横行的纤维组成,延髓和脑桥与小脑的联系纤维形成小脑下脚(绳状体)、小脑中脚(脑桥臂)和小脑上脚(结合臂)。延髓背面的上半部及脑桥的背面形成第四脑室的底,第四脑室为菱形腔洞,下接脊髓中央管,上通中脑水管。中脑的腹侧面有大脑脚,内含皮质脊髓束和皮质脑干束,背面称顶盖,由一对上、下丘组成,合称四叠体。上丘连至外侧膝状体,下丘延至内侧膝状体。延髓发出第Ⅸ至Ⅻ对脑神经,脑桥发出Ⅴ至Ⅷ对脑神经,中脑发出Ⅲ、Ⅳ对脑神经(图1、2)。

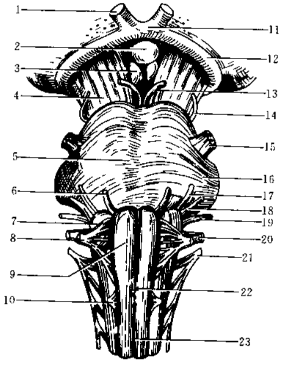


图1 脑干腹侧面

1. 视神经 2. 垂体 3. 乳头体 4. 大脑脚 5. 基底沟 6. 展神经 7. 橄榄 8. 舌下神经 9. 锥体 10. 第1颈神经前根 11. 视交叉 12. 视束 13. 动眼神经 14. 滑车神经 15. 三叉神经 16. 小脑中脚 17. 面神经 18. 前庭蜗神经 19. 舌咽神经 20. 迷走神经 21. 副神经 22. 锥体交叉 23. 前正中裂

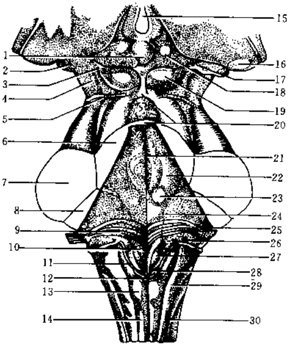


图2 脑干背侧面

1. 松果体 2. 内侧膝状体 3. 下丘臂 4. 大脑脚 5. 滑车神经 6. 小脑上脚 7. 小脑中脚 8. 小脑下脚 9. 第四脑室髓纹 10. 舌下神经三角 11. 第四脑室带 12. 闩 13. 薄束结节 14. 薄束 15. 第三脑室 16. 外侧膝状体 17. 下丘臂 18. 上丘 19. 下丘 20. 上髓帆 21. 正中沟 22. 内侧隆起 23. 面神经丘 24. 界沟 25. 听结节 26. 前庭区 27. 迷走神经三角 28. 最后区 29. 楔束结节 30. 楔束

脑干的内部结构　脑干内部由灰质和白质构成，灰质为脑神经核、网状结构的核团及其他神经核团(如上、下橄榄核、红核)，白质为传导束或纤维，在脑干水平面上，自背侧被盖部到腹侧基底部的结构大致安排是：背侧为脑神经核，中间是躯体感觉传导束(脊髓丘脑束及内侧丘系)，腹侧是运动传导束。在脑干被盖区中央部还有灰质和白质混杂在一起构成的网状结构。

脑干内有七类脑神经核，在胚胎发生早期，脑神经核为长条灰柱纵行排列，称功能柱，以后长柱断裂，分割成各个长度不等的脑神经核。其中特殊内脏感觉核没有另立一个核柱，而只是指一般内脏感觉核的头端接受味觉纤维的部分而言，因此脑神经有七种纤维成分(但没有一对脑神经兼含七类纤维)，而脑神经核柱只有六个，六个功能柱按内外侧关系排列，内侧的为运动核柱，外侧的为感觉核柱(见表)。

功能柱的排列

功能柱名称	位　置	核团和所在位置	所属脑神经	分　布
躯体运动柱	中线两侧	动眼神经核(上丘) 滑车神经核(下丘) 展神经核(脑桥中、下部) 舌下神经核(延髓)	Ⅲ Ⅳ Ⅵ Ⅻ	眼球外肌 舌肌
特殊内脏(鳃弓)运动柱	位置较深，在躯体运动柱的腹外侧	三叉神经运动核(脑桥中部) 面神经核(脑桥中、下部) 疑核(延髓) 副神经核(上5或6颈髓)	Ⅴ Ⅶ Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ Ⅺ	咀嚼肌等 面肌等 咽、喉肌等 胸锁乳突肌、斜方肌
一般内脏(副交感)运动柱	躯体运动柱的背外侧	动眼神经副核(上丘) 上泌涎核(脑桥) 下泌涎核(延髓) 迷走神经背核(延髓)	Ⅲ Ⅶ Ⅸ Ⅹ	睫状肌、瞳孔括约肌 泪腺、舌下腺、下颌下腺等 腮腺 大部分胸、腹腔脏器
内脏(一般和特殊)感觉柱	一般内脏运动柱的背外侧	孤束核(延髓、脑桥下端)	Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ	核的上端接受来自味蕾的特殊内脏感觉，其余部分接受来自胸、腹腔脏器等处的一般内脏感觉
一般躯体感觉柱	位置较深，在内脏感觉柱的腹外侧	三叉神经脊束核(延髓、脑桥)和三叉神经脑桥核(脑桥、中脑) 三叉神经中脑核(脑桥、中脑)	Ⅴ Ⅴ	接受颜面、口腔和鼻腔等处的一般感觉 接受咀嚼肌、面肌和牙齿的本体感觉
特殊躯体感觉柱	位置在最外侧	前庭神经核(桥延交界处) 蜗神经核(桥延交界处)	Ⅷ Ⅷ	接受球囊斑、椭圆囊斑、壶腹嵴的平衡觉冲动 接受内耳螺旋器的听觉冲动

脑神经核在脑干内的分布见图3。

脑干内除了脑神经核及网状结构中的核团外，还有一些感觉、运动传导途径中的中继核，如延髓的薄束核、楔束核是深感觉的中继核，脑桥的上橄榄核群是听觉传导的中继核，延髓的下橄榄核群是延髓与小脑联系的最大中继核。中脑的红核是运动核，接受小脑和大脑皮质的传入，发出纤维至脊髓、脑干和小脑，属于锥体外系。

在脑干中上行的传导束主要有内侧丘系、脊髓丘脑束、三叉丘脑束(三叉丘系)、斜方体和外侧丘系。内侧丘系是薄束和楔束在延髓薄束核、楔束核换元后的二级纤维，脊髓丘脑束在脑干不换元，直达丘脑腹后外侧核。三叉神经感觉根在三叉神经脑桥核和脊束核换元后的二级纤维组成三叉丘脑束。斜方体是蜗神经核群发出的纤维，交叉到对侧上行称外侧丘系，脑干中下行的纤维主要起自皮质或脑干中某些核团(红核、前庭核等)，皮质发出皮质脊髓束、皮质核束(或称皮质延髓束)和皮质脑桥束(包括额桥束、顶枕颞桥束)。脑干中的一些核团发出纤维终止在脊髓灰质，Kuypers(1964)认为可分为两组，一组是腹内侧通路，包括前庭脊髓束、顶盖脊髓束、网状脊髓束，还有 Cajal 中介核、蓝斑和内侧中脑被盖的某些神经元的下行纤维也加入此通

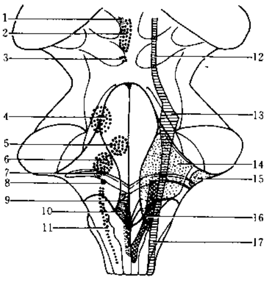


图3 脑神经核在脑干背面的投影

1. 动眼神经副核 2. 动眼神经核 3. 滑车神经核 4. 三叉神经运动核 5. 展神经核 6. 面神经核 7. 上泌涎核 8. 下泌涎核 9. 舌下神经核 10. 迷走神经背核 11. 疑核 12. 三叉神经中脑核 13. 三叉神经脑桥核 14. 前庭神经核 15. 蜗神经核 16. 孤束核 17. 三叉神经脊束核

路，腹内侧通路终止于脊髓灰质的腹内侧部分，影响支配躯干肌及肢体近端肌肉的运动神经元的活动，维持平衡和姿势的稳定。另一组是背外侧通路，主要是皮质脊髓束和红核脊髓束，终止在脊髓背外侧部分，影响支配肢体远端肌肉的运动神经元的活动，在精细运动的调节中起重要作用。在脑干中还有一些纤维联系脊髓、皮质与小脑，如脊髓小脑束、前庭小脑束、皮质-脑桥-小脑纤维和橄榄小脑束等都通过小脑上脚、中脚、下脚出入小脑。

在上行传导束中，内侧丘系、三叉丘脑束的纤维在延髓交叉，脊髓丘脑束在进入脑干之前已经交叉。下行传导束皮质核束在脑干各个脑神经运动核的平面上交叉到对侧，皮质脊髓束的大部分纤维在延髓下方的锥体交叉，各种传导束在脑干不同平面交叉，所以在某一平面损伤已交叉纤维(或脑神经核)以及未交叉纤维，则产生交叉性感觉障碍，或病灶侧的周围性脑神经麻痹和对侧肢体的中枢性偏瘫，即交叉性瘫痪。如延髓外侧部病变损害一侧三叉神经脊束核和脊髓丘脑束产生损害侧面部感觉障碍和对侧肢体的痛觉、温度觉障碍。在脑桥和中脑，内侧丘系和脊髓丘脑束相当贴近，当损害时产生对侧肢体浅、深感觉缺失。

脑干内脑神经躯体运动核(Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅻ)、特殊内脏运动核(Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ)中存在胆碱能神经元，网状结构中的胆碱能神经元及其纤维参加组成网状上行激动系统。儿茶酚胺能神经元散在分布，Dahlström 和 Fuxe (1964,1965)将儿茶酚胺能神经元划分为 A_1—A_{14}的 14 个细胞群，A_1—A_7 是去甲肾上腺素能神经元细胞群，位于延髓(A_1－A_3)和脑桥(A_4—A_7)，重要的如 A_6 位于蓝斑核。A_8—A_{10}是中脑多巴胺能神经元细胞群，A_{11}位于间脑，是去甲肾上腺素能神经元和多巴胺能神经元的混合细胞群，A_{12}—A_{14}是间脑多巴胺能神经元细胞群。5-羟色胺能神经元位于中缝核群，肾上腺素能神经元位于延髓。儿茶酚胺能神经元发出上行或下行纤维，上行纤维分背侧束通路和腹侧束通路投射至丘脑、下丘脑、边缘系统、小脑和皮质。A_1、A_2、A_5—A_7 细胞群，5-羟色胺能神经元和肾上腺素能神经元的下行纤维到达脊髓前角、后角和侧角。

脑干功能 脑干中除了传导束和纤维起传导或联系作用外，还有许多重要的生命活动中枢，如呼吸中枢、血管运动中枢、心脏活动调节中枢以及吞咽、呕吐和消化腺分泌等反射活动中枢。来自躯体和内脏的传入冲动以及来自大脑、基底核、间脑和小脑的神经冲动都可在脑干网状结构进行整合。脑干网状结构的传出联系组成上行和下行投射系统，它的上行投射系统主要与动物的行为状态、觉醒和睡眠等功能活动有关；而下行投射系统则与肌紧张、躯体和内脏活动的整合以及呼吸、心脏血管运动等自主神经功能的调节有关。脑干的运动中枢能够完成一系列反射，通过调节骨骼肌的肌紧张的分布以保持一定的姿势，并参与躯体运动的协调。中脑顶盖上部(上丘)有视运动反射中枢，下部(下丘)有听运动反射中枢，由顶盖发出的顶盖脊髓束到达脊髓前角运动神经元，完成探究性视、听运动反射。

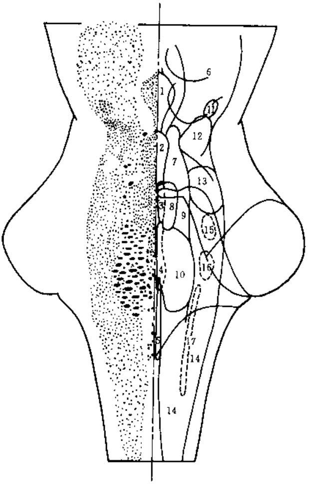
脑干的血供 脑干的血供来自椎－基底动脉系，动脉干位于腹侧，它们的分支可归纳为三类：①旁正中动脉组，由腹侧粗大主干发出，立即在邻近脑干中线处穿入脑实质，分布于中线两旁的结构，直达中央灰质或第四脑室底，属前组动脉。②短旋支组，由腹侧主干的侧壁发出的分支，它旋绕脑干进入脑干的腹外侧区或外侧区，属外侧组动脉。③长旋支组，由主干发出后也环绕脑干，支配其背侧区，属背侧组动脉。详见“延髓”“脑桥”和“中脑”条。

脑干损伤 脑干损伤的临床表现有：①持续昏迷，由于脑干上行网状激动系统的受损或中断所致。②瞳孔时大时小，或两侧散大、缩小、固定，或两侧不等大，对光反应消失，常是中脑水平受损的症状。③两眼同向偏视或同向运动障碍，见于脑桥侧视中枢受损，或与皮质眼运动中枢的联系纤维受损。④强直性发作或去大脑僵直，高位脑干损害(如位于红核和前庭核之间的损害)，由于切断了高位中枢(如大脑皮质、基底神经节)对肌紧张的抑制作用，前庭核与网状结构的伸肌易化作用占优势，所以伸肌牵张反射增强。⑤锥体束征阳性，并出现病理反射，这是由于锥体束中断所致。⑥

呼吸和心血管功能障碍，以至停止，常见于延髓呼吸及心血管中枢的受累。⑦颅神经损害。

脑干网状结构

脑干网状结构（bulboreticular formation）指在脑干内，除了脑神经核和其他边界明确的神经核以及长距离的传导束以外的细胞和纤维交织在一起的区域。网状结构内细胞分散，大小及形态不一，多属中间神经元，它联系感觉与运动神经元，成为感觉传导通路上的第三级神经元或运动传导束的第二级神经元。在种系发生上为分化较少的脑的古老部分，保持着原始的多突触联系的特点。在个体发生上由神经管基板和翼板交界的部分发育而成。脑干网状结构向上延续到丘脑，如丘脑的板内核群也归属网状结构，向下与脊髓网状结构连续。脑干网状结构上行投射纤维的活动能激发大脑皮质的觉醒反应，下行纤维及有关核团参与感觉、运动及内脏活动的调节。



网状结构核团在脑干背面的投射

正中区　1. 中缝背核　2. 中央上核　3. 中缝脑桥核
　　　　4. 中缝大核　5. 中缝隐核
内侧区　6. 楔状核和底楔状核　7. 脑桥吻侧网状核
　　　　8. 脑桥被盖网状核　9. 脑桥尾侧网状核
　　　　10. 巨细胞网状核
外侧区　11. 脚桥被盖网状核　12. 臂旁外侧核
　　　　13. 臂旁内侧核　14. 延髓网状核
运动核　15. 三叉神经运动核　16. 面神经核　17. 疑核

网状结构的主要核团　核团很多，分类不一，在人脑中尚缺少一致的看法，一般认为在哺乳类动物脑中已证实的核团在人脑中也有大致相同的核团。网状结构中一些核团的范围和纤维联系与生理学研究中的功能区域不完全吻合，属于网状结构的核团大致可分两类，一类位于脑干的中缝区域即正中区域或旁正中区，根据其细胞构筑可分为数个核团，总称为中缝核群，另一类则位于中缝核群以外区域。两者在解剖的组合和联系上有些相似，但也不尽相同。中缝核群是脑内5－羟色胺能神经元集中的区域，Dahlström 和 Fuxe（1964）将大鼠脑干5－羟色胺能神经元分成9群，以“B”字母表示 B_1—B_9，自下而上依次为：延髓的中缝苍白核（B_1）、中缝隐核（B_2）、中缝大核（B_3，头端伸入脑桥下部），脑桥的中缝脑桥核（B_5）、中央上核（B_6），中脑的中缝背核（相当于 B_7），另外，B_4 核群位于脑桥的展神经核和前庭神经内侧核的背侧，第四脑室底灰质内。B_8 位于中央上核内，相当于中脑下丘尾侧端，小脑上脚交叉平面。B_9 位于下丘平面中脑被盖部内，脚间核的背侧，内侧丘系内侧及其周围区域。有人将中缝核团从网状结构中划分出来，而将网状结构一词专指中缝核群以外的网状结构部分，这部分的核团又可分内侧群和外侧群（见图），内侧群核团位于中缝核群的外侧，占被盖内侧分，主要是大细胞，也混杂中、小型细胞，神经元轴突向上、下分支，多数分支平行于脑干纵轴，上行的可到间脑，下行的可到脊髓，并沿途呈直角发出许多侧支伸向各个方位的脑神经感觉核、运动核及邻近的网状结构内神经元形成各种形式的终末，树突长而分支稀疏，横向分布于垂直脑干纵轴的平面，以便接受周围上下传导束的轴突侧支。自下而上的核团有：①延髓腹侧网状核，位于下段延髓的中央。②旁正中网状核，位于下橄榄核中部背侧，正中线两侧。③巨细胞网状核，自下橄榄核中部向上伸展到脑桥中部，此核尚可分出亚核，如巨细胞旁外侧核，巨细胞旁核。④脑桥尾侧网状核，是巨细胞网状核的上续部分，该核从脑桥中部到脑桥中上部。⑤脑桥被盖网状核，位于内侧丘系的内侧，是脑桥网状核向被盖的延伸。⑥脑桥吻侧网状核，位于脑桥上部的被盖内，下与脑桥尾侧网状核相续，向上延至中脑下端。⑦中脑楔状核与底楔状核，位于中脑红核的腹内侧。外侧群核团位于三叉神经感觉主核与脊束核全长的内侧，几乎都是小细胞，神经元轴突向内侧伸展与内侧群神经元形成突触联系。核团有延髓的外侧网状核和小细胞网状核，脑桥的臂旁内侧核与臂旁外侧核，中脑的脚桥被盖网状核。

网状结构的纤维联系　中缝核群的5－羟色胺能

纤维可分为上行和下行两部分，其通路大致与去甲肾上腺素能纤维的通路相似。主要由中缝背核与中央上核发出大量上行纤维，经被盖腹侧，沿途发出分支终于黑质、脚间核、被盖腹侧区，部分纤维经缰核脚间束至缰核、丘脑内侧核、束旁核与中线核，还有大量纤维参加内侧前脑束，沿途终于下丘脑外侧区、乳头体，此束至下丘脑前端即分散成大小不等的纤维束分别向前终于视前区、隔核和额叶皮质，向外至前梨状区，杏仁核和内嗅皮质。其他纤维可到尾状核前部、额、顶、枕叶新皮质和颞叶海马回、海马。中缝隐核、中缝苍白球、中央上核和中缝背核还有纤维经小脑中脚终止于小脑的中央核。中缝核群投射至下丘脑的5-羟色胺能上行通路与体温调节有关，投射至边缘系统及大脑皮质的上行通路与精神活动和睡眠觉醒有关。中缝核与纹状体和小脑的联系与锥体外系的运动调节有关。下行纤维由中缝隐核、中缝苍白核和中缝大核发出，它们接受来自大脑皮质和脊髓的纤维，或经网状结构中继后的传入纤维，它们发出纤维经脊髓侧索下降，终止于脊髓前角、侧角和后角，另一部分中缝大核的纤维直接至下橄榄核。5-羟色胺能下行纤维属于下行性抑制通路的一部分，参与对痛觉传入的抑制。

中缝核以外的网状结构区域，传出纤维有：①网状脊髓束，起自延髓和脑桥的内侧2/3区域的延髓巨细胞网状核，腹侧网状核以及脑桥吻侧和脑桥尾侧网状核，纤维经脊髓前索、外侧索下行；起自脑桥的纤维走在同侧前索的内侧部，起自延髓的纤维是双侧的，走在外侧索的前部。网状脊髓束止于脊髓全长的 Rexed Ⅶ、Ⅷ层，它们都经过中间神经元作用于α和γ运动神经元。②网状上行纤维，是网状上行激动系统的形态基础，它起自延髓和脑桥的内侧2/3网状结构、包括巨细胞网状核、腹侧网状核和脑桥尾侧网状核和中脑红核周围的网状结构内细胞，其中起自延髓和脑桥的纤维主要在同侧被盖中央束内上行，止于丘脑非特异核团（板内核）、下丘脑和底丘脑等，大部分纤维经此中继后继续上行至纹状体与大脑皮质。来自中脑网状结构的纤维经背侧纵束、乳头体脚、内侧前脑束上行，止于下丘脑、视前区、隔核和纹状体，网状结构经此途径联系边缘系统。网状结构内有许多胆碱能神经元，它们主要分布在延髓和脑桥下段的内侧2/3区域、中脑导水管周围灰质、楔形核及黑质、脚间核，这些神经元发出背、腹两条上行路径，背侧路径发自延髓、脑桥和中脑被盖，投射至丘脑板内核群，腹侧路径发自中脑被盖及黑质，投射至底丘脑、下丘脑、视前区和苍白球等处。因此，网状上行纤维多数属于胆碱能通路。③网状小脑纤维，起自延髓外侧网状核、旁正中网状核和脑桥被盖网状核，投射到小脑。④网状结构也发出纤维到脑神经感觉核和运动核。

传入纤维有：①皮质网状纤维，起自额、顶、枕、颞叶皮质广泛区域，主要是第一躯体运动区与感觉区，经锥体束止于双侧巨细胞网状核、脑桥吻侧和尾侧网状核，即止于网状结构发出传出纤维的核团，因而构通皮质与脊髓的联系。②脊髓网状纤维，起自脊髓全长的灰质，灰质的中间神经元汇聚各种信息后发出的轴突交叉到对侧前外侧索上行。另一部分纤维是脊丘束和脊小脑束的侧支，终于延髓腹侧网状核、巨细胞网状核和脑桥吻侧、尾侧网状核，与皮质网状纤维的终止核团重叠。③小脑网状纤维，起自小脑顶核和齿状核，纤维经小脑上脚或下脚止于延髓、脑桥网状结构。④来自间脑、纹状体的纤维止于中脑网状结构。

网状结构的功能 （1）调节脊髓牵张反射与肌紧张：在延髓网状结构的腹内侧部分，相当于巨细胞网状核和腹侧网状核处有一个对肌紧张和伸、屈反射都有抑制作用的区域，称为抑制区，从抑制区发出的网状脊髓束抑制脊髓前角γ运动神经元的活动。其抑制作用为双侧性，而以同侧为主。网状结构的抑制区与大脑皮质运动区、小脑前叶蚓部、旁中央小叶及纹状体等其他肌紧张抑制区有功能上的联系，这些高位中枢加强抑制区的活动，压抑易化区的活动。在脑干网状结构的背外侧，包括延髓、脑桥和中脑被盖的网状结构有一个加强肌紧张及牵张反射的易化区，经网状脊髓束提高双侧脊髓前角α和γ运动神经元的活动水平。易化肌紧张的中枢部位还有前庭核、小脑前叶两侧部、下丘脑、丘脑底核和板内核，它们可以提高网状结构易化区的活动。一般，易化区的活动比较强，抑制区的活动较弱。将动物上丘和下丘间横断，网状结构抑制区失去皮质运动区和纹状体对其功能的加强作用，易化区的活动占优势，出现伸肌张力增加的去大脑僵直。

（2）提高大脑皮质的兴奋水平：各种感觉传导纤维上行通过脑干时发出侧支与脑干网状结构发生突触联系，在网状结构内侧区中继和整合后，发出上行纤维经丘脑非特异性核团弥散投射到大脑皮质。网状结构的上行投射纤维的活动能激发大脑皮质的觉醒反应，提高其兴奋性，但不产生特定的感觉。网状结构的这种作用称为上行激动作用，这一上行传导系统称为网状结构上行激动系统。在临床上，脑干病变伤及上行激动系统，将导致病人昏迷不醒。巴比妥类麻醉药物的作用，也是由于药物可逆性地阻断网状结构上行激动系统的结果。网状结构上行激动系统除了有胆碱能纤维外，也包括由蓝斑上部发出的上行肾上腺素能纤维，后者在保持脑电觉醒中有重要的作用。还有证据表明网状结构上行纤维中，经丘脑非特异核团中继的丘脑皮质纤维的活动可能与皮质同步化电活动如α节律与梭状波的发生有关，而经底丘脑、下丘脑中继到达隔核与基底前脑的活动可能与皮质的快的脑电节律有关，如在清醒、注意及异相睡眠时的低电压快波节律。

（3）调节内脏活动：动物实验的资料表明，延髓外

侧的巨细胞旁外侧核、外侧网状核和巨细胞旁核参与组成与呼吸活动化学性调节有关的中枢化学敏感区，中枢化学敏感区的激活可引起血压、心率和血管张力的变化，如刺激巨细胞旁外侧核可引起防御性心血管反应。巨细胞旁外侧核接受下丘脑及中央灰质防御反应区投射来的纤维，又发出传出纤维经脊髓背外侧束直接终止于脊髓中间外侧柱，调节交感紧张性及维持正常血压。延髓背外侧网状结构中有从高级中枢下行到脊髓的自主性神经纤维，延髓外侧网状结构受损时可以产生霍纳(Horner)综合征：瞳孔缩小、睑裂缩小，眼球内陷，皮肤苍白、发冷等。

(4) 对痛觉的调制：动物实验表明延髓头端腹内侧网状结构是脑干的主要痛觉调制结构。中脑中央灰质对痛觉的下行抑制作用经此处中继后，再发出纤维在背外侧束中下行到达脊髓后角。下行的通路上要是中缝脊髓系统和中缝旁脊髓系统。中缝脊髓系统即中央灰质—中缝大核—脊髓的通路，电刺激动物中央灰质或在其中注入微量吗啡均可引起中缝大核放电增加，若破坏中缝大核或切断脊髓背外侧索可减弱电刺激中央灰质的镇痛效应。中缝大核到脊髓的纤维末梢释放5-羟色胺。中缝旁脊髓系统是从中央灰质经巨细胞网状核群到达脊髓，巨细胞网状核群的主要递质是去甲肾上腺素。

延髓

延髓(Medulla oblongata)位于脑干最下端，约在枕骨大孔处，以第一颈神经的最上根丝附着处与脊髓分界，它与脑桥在腹侧借延髓脑桥沟分界，在背侧以第四脑室底的髓纹为界。延髓内有许多上下行纤维束，联系大脑、脊髓和小脑，上行纤维束是脊髓传导束的延续。神经核团中，下橄榄核最为显著，其次是后索核，许多较小的核团是第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经的起始核和终止核。

延髓的外形 形如倒置的圆锥体，内腔为中央管，上半部的内腔位居背侧，且向两侧扩展成为第四脑室底(菱形窝)的下部，在脑室下角上方有一小薄板，叫做闩(obex)，是脉络组织及室管膜上皮的膜痕。脊髓的沟裂都伸延到延髓背面，腹侧面正中的前正中裂两侧有一对纵行隆起为锥体，内含锥体束。锥体下方有纤维左右交叉形成肉眼可见的锥体交叉。锥体的外侧有一对卵圆形的隆凸，形如橄榄称橄榄体，内隐下橄榄核。橄榄体与锥体之间为橄榄前沟，舌下神经(Ⅻ)由此沟出脑。橄榄体的后界为橄榄后沟，舌咽神经(Ⅸ)、迷走神经(Ⅹ)和副神经根(Ⅺ)经此沟出脑。在第四脑室下方，脊髓后索的薄束、楔束向上到了延髓背面，分别形成椭圆形的隆起，内侧为薄束结节(或称棒状体)，外侧为楔束结节，其深面分别有薄束核和楔束核。在楔束结节外侧有纵行的三叉神经结节(灰小结节)，其深部有三叉神经脊束和脊束核。楔束结节的外上方另有一囊状隆起，称为小脑下脚(绳状体或小脑延髓脚)，由进出小脑的纤维组成。延髓上部的背面为菱形窝的下半，窝底有舌下神经三角和迷走神经三角。在闩的上方，菱形窝的迷走神经三角和第四脑室边缘之间的窄带叫最后区(area postrema)。

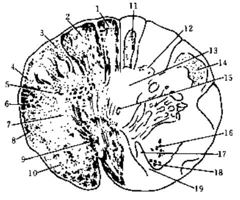


图1 延髓下部横切面

1. 薄束 2. 楔束 3. 三叉神经脊束 4. 脊髓小脑后束 5. 红核脊髓束 6. 脊髓小脑前束 7. 网状结构 8. 脊髓丘脑侧束 9. 锥体交叉 10. 前庭脊髓束 11. 薄束核 12. 楔束核 13. 中央灰质 14. 三叉神经脊束核 15. 中央管 16. 副神经 17. 内侧纵束 18. 颈1前角细胞上延 19. 顶盖脊髓束

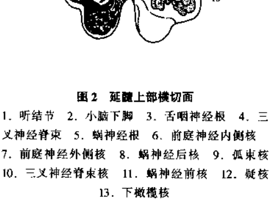


图2 延髓上部横切面

1. 听结节 2. 小脑下脚 3. 舌咽神经根 4. 三叉神经脊束 5. 蜗神经根 6. 前庭神经内侧核 7. 前庭神经外侧核 8. 蜗神经后核 9. 孤束核 10. 三叉神经脊束核 11. 蜗神经前核 12. 疑核 13. 下橄榄核

延髓的内部结构 延髓(图1、2)的下部有锥体交叉和内侧丘系交叉。延髓的上部出现橄榄核。第四脑室室底灰质内有延髓的大部分脑神经核。在延髓被盖部的中央区有网状结构，内有大小不一的网状核，主要

的有位于延髓内侧的腹侧网状核、巨细胞网状核。中缝核群有中缝隐核、中缝苍白核和中缝大核(见“脑干网状结构”条)。

锥体交叉　由大脑皮质发出的锥体束进入延髓后,下行至腹侧面中线的两侧,锥体下端,约有75%—90%的纤维在中央管腹侧交叉至对侧,行向背外侧而下行进入脊髓外侧索,成为皮质脊髓侧束,其余不交叉的纤维一部分进入脊髓前索,成为皮质脊髓前束,一部分行于同侧的外侧索中,称Barne前外侧束。有人认为支配上肢的皮质脊髓束纤维在锥体中靠内侧,先行交叉;支配下肢的纤维靠外侧,在较下部交叉。

丘系交叉及后索核　薄束和楔束合称后索,由后根的粗纤维组成,上行到延髓后,分别止于束内的薄束核和楔束核。后索在后索核的投射有定位关系,再由此两核发出二级或三级纤维呈弓状走向中央管的腹侧,跨越中线,在锥体交叉上方形成丘系交叉,交叉后的纤维立即沿中线两侧上行组成内侧丘系,向上止于丘脑腹后外侧核。内侧丘系的纤维按严格定位方式排列;发自薄束核的纤维位于腹外侧,发自楔束核的位于背内侧。动物实验发现后索核有长下行纤维投射至脊髓,主要是V层,可能影响感觉冲动的传导。脊髓的伤害性感受神经元也有纤维沿后索上行,投射至薄、楔束核。后索核接受皮质核束和皮质脊髓束的投射,对后索核传导的感觉冲动有抑制性或兴奋性影响。在楔束核的外侧有楔外侧核(或楔束副核),形态和功能与脊髓的胸核相似,来自颈、上胸部的后根按节段定位,终于此核,再由此核发出楔小脑纤维,在延髓的背外侧缘组成后外弓状纤维,经小脑下脚入小脑,其功能可能是脊髓小脑后束的补充。

下橄榄核群和小脑下脚(绳状体)　下橄榄核群包括下橄榄核和位于下橄榄核内侧和背侧的副橄榄核。大脑皮质运动区(皮质橄榄纤维)、纹状体、红核(红核橄榄纤维)、中脑中央灰质、小脑(小脑橄榄纤维)、网状结构和脊髓(脊髓橄榄纤维)都有纤维进入下橄榄核群。下橄榄核细胞的轴突组成橄榄小脑束,穿越中线后转向背外侧加入小脑下脚,后者包括有小脑的传入纤维,在小脑皮质中称攀缘纤维。

脑神经核　可分为运动核:舌下神经核和疑核;感觉核:孤束核和三叉神经脊束核;副交感核:下泌涎核和迷走神经背核。

(1) 舌下神经核及舌下周核:舌下神经核是舌下神经的躯体运动核,位于第四脑室底的舌下神经三角深面,接受对侧皮质核束支配,由该核发出的轴突组成舌下神经,支配舌肌的随意运动,该核尚发出纤维参与面神经支配口轮匝肌。网状结构、三叉神经感觉核和孤束核的传入纤维也终于舌下神经核,与舌的吸吮、咀嚼和吞咽等反射活动有关。舌下周核指舌下神经核周围的若干细胞群,主要有中介核、舌下前置核及罗蓝核(Roller氏核),它们有广泛的小脑投射。中介核接受舌咽和迷走神经的二级内脏感觉纤维的传入,在内脏反射中起中介作用,舌下前置核与眼球运动核有纤维联系,可能参与眼球调节。

(2) 疑核:是舌咽、迷走、副神经的特殊内脏运动核。位于网状结构中,此核自髓纹向上延伸至丘系交叉的高度,发自此核尾部、中部、上部的纤维分别构成副神经的延髓根、迷走神经和吞咽神经的一部分,支配咽喉肌和部分腭肌,控制吞咽和发音运动,它接受双侧皮质核束的支配外,还有来自三叉神经感觉核、孤束核的躯体和内脏的二级传入纤维,参与吞咽、咳嗽和呕吐等反射。

(3) 孤束核:是面、吞咽和迷走神经的内脏感觉核。迷走神经的结状神经节,舌咽神经的岩神经节和面神经的膝神经节的假单极神经元的周围突随上述神经到达内脏、咽喉和舌粘膜,迷走神经传导心血管、呼吸、消化道等系统的机械和化学感受器的传入冲动,传导咽喉粘膜的感觉,舌咽神经传导舌后方1/3的味觉,面神经传导舌前2/3味觉。中枢突进入脑干,在迷走神经背核的外侧形成神经束,称孤束,终止于周围的孤束核,孤束核上端(即外侧部)接受味觉纤维的终止,其余部分接受一般内脏感觉纤维。孤束核的传出纤维有:上行的味觉纤维,该纤维交叉后经丘脑腹后内侧核中继,投射至味觉皮质;上行的纤维到达下丘脑自主性神经中枢,因此迷走神经传入的内脏冲动可以通过孤束核控制下丘脑的自主神经功能;另有部分纤维到达脑干的运动核,如迷走神经背核或泌涎核等,引起副交感神经的活动,如心跳减慢、血管舒张、流涎等;有些传出纤维与延髓网状结构中散在的细胞群,如延髓的呼吸中枢、血管运动中枢或吞咽中枢发生突触联系,经网状纤维束下降至脊髓的前角神经元和侧角的交感中枢,完成各种内脏-内脏反射、躯体-内脏反射,如呼吸牵张反射、心血管调节反射等。孤束核也有直接投射至脊髓的纤维称孤核脊髓束。

(4) 三叉神经脊束核:是三叉神经的躯体感觉核,核细长,下达颈髓,上至脑桥,分为吻侧部、极间部和尾侧部三段。三叉神经感觉纤维终于此核,传导面部皮肤和鼻、口腔粘膜的痛温觉。它还接受舌咽、迷走神经的躯体感觉纤维,传导耳后、耳郭皮肤及硬脑膜感觉。此核与三叉神经脊束的位置靠近上行的脊髓丘脑束,一旦损伤可产生面部与躯干的交叉性痛温觉缺失。

(5) 下泌涎核:是舌咽神经的一般内脏运动(副交感)核,散在网状结构中,发出的节前纤维加入舌咽神经,在耳神经节换元后支配腮腺活动。

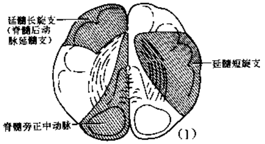
(6) 迷走神经背核:是迷走神经的一般内脏运动核,位于第四脑室底的迷走神经三角的深面,舌下神经核的背外侧。此核发出的节前纤维组成迷走神经的主

要成分，成为支配胸腹腔脏器平滑肌、心肌和腺体的副交感节前纤维。迷走神经背核的传入纤维有孤束核的二级内脏感觉纤维，与内脏反射有关，如心血管调节反射中，心血管压力及化学感受器的冲动经舌咽、迷走神经传至孤束核及迷走神经背核，由后者发出迷走神经至心血管效应器。此外，发自下丘脑的背侧纵束、脑干网状结构以及额前皮质的眶区经网状结构中继的纤维也投射至迷走神经背核，背侧纵束是包含有上、下行纤维的复合性纤维，下行纤维调节内脏活动。

(7) 副神经核：分为两部分，上部位于延髓，起自疑核尾端的神经元(特殊内脏运动核)，出颅后加入迷走神经的喉返神经支配喉的内在肌。下部位于颈髓1—6的前角背外侧部细胞，即副神经脊髓核，出脑后加入副神经，支配胸锁乳突肌和斜方肌。副神经核接受皮质脊髓束、前庭脊髓束、顶盖脊髓束、内侧纵束及某些感觉纤维侧支的终止，参加与头部回旋运动有关的反射活动。

延髓的功能 延髓中存在维持生命活动不可缺少的呼吸中枢和心血管运动中枢，延髓的呼气和吸气神经元位于网状结构及疑核内。延髓的交感缩血管中枢也位于网状结构内，心迷走神经的节前神经元位于迷走神经背核或疑核。这些中枢可以完成呼吸节律运动和基本的心血管反射，但正常时受到高位中枢的调节。延髓也是各种反射的基本中枢，例如：咳嗽反射、呕吐反射、吞咽反射、降压反射。延髓网状结构中的呕吐中枢在解剖和功能上与呼吸中枢、心血管中枢均有密切联系，在呕吐中枢的附近存在一个化学感受区，猫狗的催吐化学感受区在“最后区”，它是某些中枢性催吐药如阿朴吗啡的作用部位，通过它再兴奋呕吐中枢，实现呕吐反射。

延髓的血供 延髓的供应动脉可分为旁正中动脉、短旋支和长旋支，均起自椎动脉的颅内分支(图3)。供应延髓的旁正中动脉为脊髓前动脉的延髓支，在延髓下部(即延髓闭合部)供应中线两旁的锥体及其交叉，内侧丘系及其交叉，网状结构内侧部以及中央灰质包括舌下神经核、迷走神经背核和孤束核的最尾侧分。在延髓上部(即延髓开敞部)供应橄榄部中缝两旁的结构，由腹侧到背侧依次为锥体、内侧丘系、顶盖脊髓束、内侧纵束、舌下神经核及其根，若旁正中动脉闭塞可引起对侧上、下肢瘫和同侧舌瘫，对侧深感觉丧失。短旋支为椎动脉的延髓支，在延髓下部供应锥体与楔束核之间的延髓外侧区，包括三叉神经脊束(三叉神经的一级传入纤维)及核、脊髓丘脑束，脊髓小脑前、后束等。在延髓上部供应背侧副橄榄核，橄榄小脑纤维，迷走神经背核，部分孤束及核。此支动脉闭塞，由于脊髓丘脑系受损而引起对侧肢体的痛温觉丧失和感觉迟钝，若涉及舌咽、迷走神经根则软腭低垂，悬雍垂偏向健侧，病侧声带松弛。长旋动脉在延髓下部为脊髓后动脉的延髓支，供应薄束、薄束核，楔束和楔束核。在延髓上部为小脑后下动脉延髓支，供应延髓背外侧区，包括疑核、孤束及核、迷走神经背核、前庭脊髓核、三叉神经脊束及核、脊髓丘脑束、脊髓小脑束、红核脊髓束、橄榄小脑束以及网状结构外侧部和舌咽、迷走根丝。此处动脉闭塞可引起延髓背外侧综合征(Wallenberg综合征)，出现交叉性偏身感觉障碍以及相应的神经核团和传导束受损的症状。脊髓后动脉也属长旋动脉，供应前庭核和小脑下脚，此支动脉如果不存在，其分布区由小脑后下动脉供血。



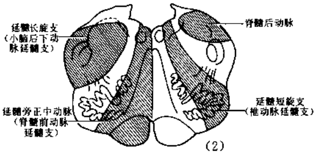


图3 延髓的动脉分布区

(1)丘系交叉 (2)橄榄中下部

脑桥

脑桥(pons)位于延髓和中脑之间，腹侧面的上缘与中脑的大脑脚分隔，下缘借延髓脑桥沟与延髓分界。在背面，脑桥和中脑之间以下丘下缘为界，第四脑室底以髓纹为标志分为上、下两部，上部属于脑桥，下部属于延髓。脑桥的功能主要参与听觉的传导，姿势的维持，支配头面部的感觉和运动。

脑桥的外形 脑桥腹侧面宽阔的隆起是脑桥基底部，沿腹侧面的中线处有容纳基底动脉的基底沟。脑桥基底部向两侧逐渐变窄，形成脑桥臂或小脑中脚，伸向背侧进入小脑。脑桥腹侧面与小脑中脚分界处有三叉神经根附着，分为两部，感觉根在腹侧，运动根在背侧。延髓脑桥沟中，自内向外排列着展神经、面神经和位听神经根。在面神经运动根与位听神经根之间有细小的中间神经。延髓、脑桥和小脑交界处常称为脑桥小脑三角，位听神经根恰位于此处。脑桥的背面是菱

形窝的上部。脑桥移行于中脑的窄缩部分称为菱脑峡。

菱形窝是第四脑室的底，它的上角朝向中脑，下角通向中央管，两侧再通至外侧隐窝。自两侧角行向中线的几条横行纤维束称为髓纹。菱形窝下端尖削形如笔尖故有写翮之称。菱形窝两侧的边界：上部为小脑上脚，下部为棒状体、楔束结节和小脑下脚。菱形窝借正中沟分为对称的两半，每半又被纵行的界沟分为内、外两部，内侧部称内侧隆起，其深面有运动性核团，外侧部是前庭区，其深面有前庭神经核，为感觉性的。前庭区的外侧角处膨成小隆起，叫听结节，其深面有蜗神经后核。内侧隆起在第四脑室髓纹的上方扩成一个圆形隆起，即面神经丘，其深面有展神经核。在面神经丘外侧，界沟加深的部分称上凹。自此凹向上至中脑，沿室底的外侧缘，有一青色窄区，称为蓝斑，其深面有含黑色素的细胞团。内侧隆起在菱形窝的下部较狭窄，两个斜沟将此区分成三个小三角：最内侧的是舌下神经三角，下隐舌下神经核；中间的是迷走神经三角，又称灰翼，下隐迷走神经背核；最外侧的三角如带状叫最后区。

脑桥的内部结构 脑桥（图1、2）在横切面上借斜方体分为背、腹两部分。

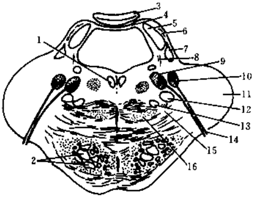


图1 脑桥中部横切面

1. 内侧纵束 2. 锥体束 3. 小脑舌 4. 上髓帆 5. 小脑上脚 6. 脊髓小脑前束 7. 脊髓丘脑束和脊髓顶盖束 8. 三叉神经中脑核 9. 三叉神经运动核 10. 三叉神经感觉主核 11. 小脑中脚 12. 红核脊髓束 13. 橄榄上核 14. 三叉神经 15. 外侧丘系 16. 内侧丘系和斜方体

脑桥腹侧部（脑桥基底部）：包含纵横两种纤维，纤维中散在脑桥核。纵行纤维为皮质核束和皮质脑桥束。皮质核束经网状结构中间神经元中继，或直接终止于双侧脑神经核。皮质脑桥束起自额、顶、枕、颞叶皮质，分别称额桥束，顶枕－颞桥束，与上、下丘纤维一起终止于脑桥核。脑桥核发出脑桥横纤维（小脑纤维），交叉到对侧组成小脑中脚（脑桥臂），绕向背方止于小脑半球皮质，将额前区皮质，感觉皮质、运动皮质和视、听皮质的信息传至小脑，脑桥至小脑皮质的纤维投射有定位关系，是小脑调节运动的基础。

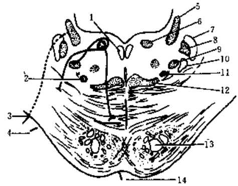


图2 脑桥中下部横切面

1. 内侧纵束 2. 橄榄上核 3. 听神经 4. 面神经 5. 前庭上核 6. 展神经核 7. 三叉神经脊束 8. 三叉神经脊束核 9. 面神经核 10. 红核脊髓束和顶盖脊髓束 11. 外侧丘系 12. 斜方体和内侧丘系 13. 锥体束 14. 展神经

脑桥背侧部（脑桥被盖部）：内含上、下行的纤维束、Ⅷ、Ⅶ、Ⅵ、Ⅴ对脑神经核和联系纤维、蓝斑和网状结构等。

位听神经及其核 位听神经由管理听觉的蜗神经和管理平衡觉的前庭神经组成，它们合为一个神经干由脑桥小脑角入脑。

（1）蜗神经：由内耳螺旋神经节细胞的中枢突组成，入脑后终止于延髓和脑桥交界处的蜗神经后核和蜗神经前核，从蜗神经核发出的二级纤维在基底和被盖部之间组成一个横穿内侧丘系的带状纤维束，叫斜方体，它越过中线到达对侧上行，成为外侧丘系。二级纤维也可以在上橄榄核、斜方体核，外侧丘系核内多次换元和交叉，成为三级、四级纤维再加入外侧丘系上行。外侧丘系止于丘脑的内侧膝状体，其中有一部分纤维先止于下丘核，由下丘核发出纤维组成下丘臂，再至内侧膝状体。内侧膝状体发出听辐射，终于皮质听觉中枢。在听觉传导途径上，从耳蜗、蜗神经、蜗神经核、上橄榄核到下丘、内侧膝状体和听皮质都有明确的音频定位，但对音频的辨别，听皮质和内侧膝状体似非必需。听神经瘤从一侧压迫蜗神经，其听力障碍常可表现为某一种频率的辨别障碍。在听觉的上行通路内伴有下行纤维，它们起自听觉皮质，经过脑干的听觉中继核传至耳蜗毛细胞，形成听觉的反馈环路，对听觉冲动的传导起抑制或易化作用。

（2）前庭神经：由前庭神经节双极细胞的中枢突组成，传导平衡觉，入脑后终止于前庭神经核群，后者分为内侧、外侧、上、下四核，位于第四脑室底。前庭神经核群发出的二级纤维与脊髓、小脑、网状结构及某些

脑干核团都有联系。外侧核发出前庭脊髓外侧束,止于前角的中间神经元和α、γ运动神经元。此束在静止时与肌张力的保持有关,在运动时,易化伸肌运动神经元,抑制屈肌运动神经元,与前庭的姿势反射和去大脑僵直的发生有关。内侧核发出前庭脊髓内侧束,终止在颈髓及上胸髓灰质,此束对颈部和上肢的屈肌运动神经元有易化作用,与颈和上肢肌的前庭反射有关。下核及内侧核发出前庭小脑纤维,与直接来自前庭神经的纤维一起组成绳状体内侧部,进入小脑。前庭核群与小脑的往返纤维联系及功能见"小脑"条。前庭核群与脑干网状结构的联系使前庭刺激可间接影响脑干自主神经中枢的活动,引起恶心、呕吐、心血管反应及出汗。前庭上、内、外侧核都发出上行或下行纤维,在第四脑室底的深面参与形成内侧纵束,止于同侧或对侧的Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经核,参与眼肌运动的前庭反射,刺激内耳前庭器引起眼球震颤是临床上测定前庭功能的方法。内侧纵束下行纤维中,卡哈耳中介核、达克谢维奇核发出的纤维和前庭内侧束也加入此束,止于副神经脊髓核和颈髓前角,协调眼肌和面肌、颈肌间的活动。

面神经及其核 面神经核位于脑桥被盖下部展神经核的腹外侧。面神经核至少有四个核团,属特殊内脏运动核,支配全部表情肌、二腹肌后腹、茎突舌骨肌和镫骨肌。面神经中伴行的中间神经,由下列三个核发出的纤维组成:①上泌涎核,包括泪腺核,分散在脑桥被盖背外侧的网状结构内,发出副交感神经节前纤维,构成中间神经的一般内脏运动纤维,在下颌下神经节换元后支配舌下腺、颌下腺、泪腺及口、鼻腔粘膜腺,管理腺体分泌。②孤束核,传导舌前2/3的味觉纤维的细胞体位于膝状神经节,其中枢突构成中间神经的特殊内脏感觉纤维进入脑桥,组成孤束,终止于孤束核头端。③三叉神经脊束核,传导外耳道及耳壳后部皮肤感觉的细胞体位于膝状神经节内,中枢突构成中间神经的一般躯体感觉纤维。终止于脑桥的三叉神经脊束核。

展神经及其核 展神经核为展神经躯体运动纤维的起始核,它发出纤维行向腹外侧出脑,即展神经,支配外直肌。展神经核接受内侧纵束的传入纤维,其中可能包括前庭核发出的纤维,眼球运动核的核间联系纤维及侧视中枢的传入纤维。脑桥侧视中枢(位置未定)发出的纤维进入展神经核,由展神经核内中间神经元中继,其轴突交叉进入对侧的内侧纵束,终于动眼神经核簇。若展神经核与动眼神经核簇之间的内侧纵束病变可造成核间型眼肌麻痹,病人侧视时,一眼外展正常,而另一眼不能同时内收,并出现水平方向震颤,但两眼内直肌的内聚运动仍正常。

三叉神经核群 分为三叉神经运动核(特殊内脏运动核)和三叉神经感觉核(一般躯体感觉核)。三叉神经运动核位于脑桥中部网状结构背外侧,发出纤维组成三叉神经运动根,加入下颌神经,支配咀嚼肌。三叉神经感觉核分为:①三叉神经中脑核,核柱由脑桥中部一直延伸至中脑上端,发出纤维随三叉神经运动根出脑干,参加下颌支的组成,分布至牙齿、齿龈、咀嚼肌与下颌关节,管理上述部位及眼肌、表情肌的本体感觉。中脑核发出的纤维侧支与三叉神经运动核构成单突触联系,执行下颌反射。②三叉神经脑桥核(感觉主核),位于脑桥被盖部网状结构的外侧,传导面部触压觉。③三叉神经脊束核,是感觉主核的向下延伸,下达第二颈髓。传导面部痛温觉。在三叉神经脑桥核和脊束核换元的二级纤维组成三叉丘脑束,上行至丘脑。三叉神经脑桥核和脊束核还发出侧支终于网状结构与脑神经运动核,执行复杂的反射,如角膜反射、眼球心脏反射、流泪反射等。

蓝斑核 位于第四脑室底与侧壁交界处的室底灰质的腹外侧区,核柱从三叉神经运动核上端延伸至中脑尾端。蓝斑细胞内含去甲肾上腺素,约占脑内肾上腺素能神经元总数的一半。在蓝斑的腹外侧有分散的中型细胞,称蓝斑下核。蓝斑及蓝斑下核神经元的轴突分支广泛分布于脑及脊髓。主要的传出联系有:①背侧通路,由蓝斑出发,沿中脑中央灰质的腹外侧区上行,加入内侧前脑束,继续上行至边缘结构、新皮质。它们在行经丘脑时发出侧支至特异性中继核及板内核。②腹侧通路,起自延髓,脑桥的去甲肾上腺素细胞群,包括蓝斑下核。上行的部分纤维分布于中脑网状结构、第三脑室背侧周围。部分纤维加入内侧前脑束,分布于下丘脑。也有纤维进入小脑。③蓝斑神经元发出的纤维侧支或终支可以终止于脑干网状结构、中缝核、脑神经感觉核和迷走神经背核(副交感中枢)。④蓝斑也有纤维投射至脊髓前角、后角和中央灰质,胸髓的中间外侧核(交感中枢)。

网状结构及中缝核群 网状结构内的核团有脑桥被盖网状核,它与小脑有往返纤维联系。巨细胞网状核、脑桥尾侧及头侧网状核是脊髓网状纤维的终止核,脑桥网状脊髓束的起始核。在脑桥被盖部中央区有被盖中央束通过,它是一束上、下行纤维的复合传导束,包括皮质、红核、顶盖上区、上丘、中央灰质及中脑被盖至橄榄核的纤维,皮质或小脑至网状结构的纤维,延髓、脑桥网状结构的上行纤维等。脑桥的中缝核团有中缝大核的头端,中缝脑桥核及中央上核。

脑桥的功能 ①脑桥内的蜗神经核、斜方体核、上橄榄核群和外侧丘系核是听觉传导的中继核,在音频辨别、声源的空间定位上起一定的作用。一侧蜗神经及其核的完全损伤将导致同侧耳聋。脑干内听觉传导中继核的损伤可出现某一音频感觉的障碍。②参与调节肌张力和姿势反射,维持身体平衡。前庭器官传入的冲动通过前庭核群与小脑,脑干网状结构,脊髓的联

系可以反射性增加躯干和四肢伸肌的紧张性，调整头颈与身体的位置，以维持正常姿势，免于倾倒。前庭系统功能损害时，身体在空间位置的定向发生困难，产生共济失调，常伴眩晕和眼球震颤。③协调眼球的运动。前庭核群通过内侧纵束与眼肌运动核有联系，头部在运动时，通过前庭反射调整眼球运动，使两眼在空间位置上仍保持相对稳定，以便物体在视网膜上成象，可以看清物体和判别体位方向。前庭核群及内侧纵束损伤时可发生中枢性眼球震颤，表现为水平性、旋转性或垂直性眼球震颤，眼球运动的快相多指向患侧。脑桥侧视中枢受对侧额叶皮质眼运动中枢（布劳德曼8区）的支配，侧视中枢通过与外展神经核和动眼神经核的联系，支配同侧眼球的外直肌和对侧眼球的内直肌。当皮质8区或与脑桥侧视中枢的联系纤维破坏时，两眼均向病灶侧注视（核上型麻痹），一侧侧视中枢受损，两眼偏向病灶的对侧（核性麻痹），但因侧视中枢的皮质支配区不限于8区，顶、颞叶皮质也存在，因此，核上型侧视麻痹可被代偿，并不可能持久。④司头面部的躯体感觉，本体感觉，咀嚼肌运动（三叉神经核）及表情肌运动，唾液腺分泌（面神经核）。⑤蓝斑核的功能是多方面的，包括整合躯体和内脏伤害性感觉；参与呼吸；脑血管的调节；调节肌紧张；通过与边缘系统及大脑皮质的联系参加学习记忆和行为活动。蓝斑上部的去甲肾上腺素能递质系统维持脑觉醒，蓝斑中部、尾部在中缝核5－羟色胺递质触发下引起快波睡眠。蓝斑核神经元通过抑制中缝5－羟色胺能系统，对抗镇痛作用。

脑桥的血供 脑桥由基底动脉主干和其发出的长、短脑桥支供血（图3）。脑桥的旁正中动脉为基底动脉背面发出的许多桥支，垂直穿入脑桥基底，供应脑桥基底正中线两侧的结构，包括皮质脑桥束、皮质脊髓束、皮质延髓束、脑桥核和展神经核，此处动脉闭塞可产生脑桥基底内侧综合征（Foville综合征），此时病变



图3 脑桥的动脉分布区

侧展神经麻痹，对侧肢体中枢性瘫痪。短旋动脉为基底动脉两侧发出的桥支，分布于脑桥外侧部的一个楔形区，主要包括皮质脊髓束和外侧丘系一部分纤维，以及三叉神经根及其核和面神经根及其核，此处血管疾病少见，多因炎症、肿瘤等原因引起，可产生面神经交叉性偏瘫。长旋动脉起自基底动脉、小脑前下动脉和小脑上动脉，一起供应被盖部及小脑中脚（脑桥臂）的大部分，包括三叉、展、面和位听神经核团、三叉神经脊束、内侧丘系、外侧丘系、脊髓丘系、三叉丘脑束、小脑上脚等。长旋支阻塞可出现脑桥长旋动脉闭塞综合征或小脑上动脉综合征，患者对侧偏身深浅感觉缺失，小脑上脚受累可发生同侧小脑性共济失调，眼球震颤和自主神经功能紊乱，脑桥被盖网状结构受累可并发昏迷，脑神经核团受累则可出现相应的核团损伤及神经麻痹症状。

脑桥损伤 颅脑损伤引起的广泛轴突损伤多见于脑桥背外侧部和小脑上脚，锥体束也可受累。当下颌受到自下而上的外力打击时，头部过伸引起基底动脉撕裂，蛛网膜下腔出血以及脑桥延髓沟撕裂，由于双侧皮质脊髓束和支配三叉神经以下的皮质脑干束受损而出现两侧中枢性偏瘫，除了中脑支配的眼球能运动外，病人无运动能力，因脑桥被盖部的上行激动系统并未受损，所以意识基本正常，病人缄默不语，吞咽不能，只能依靠眼部运动来表达心理活动，四肢瘫痪就象全身被锁住一样，称闭锁综合征（locked in syndrome）。

中脑

中脑（mesencephalon, midbrain）位于脑桥和间脑之间，腹侧面自脑桥基底部的上缘至视束，背侧面自滑车神经出脑处至上丘上缘或松果体根部。中脑包含有滑车神经核、动眼神经核、背侧的顶盖（或称四叠体），红核和黑质，小脑通过小脑上脚附着于中脑。中脑的机能除与视、听觉有关外，还参与调节运动，维持姿势的反射活动。

中脑的外形 中脑形体最小，腹侧面有“V”字形的纵柱，为大脑脚，内含大量下行纤维，左右大脑脚中间围成深陷的脚间窝，窝底有许多血管穿入的小孔，称后穿质。大脑脚内侧面的一条纵行沟叫动眼神经沟，是动眼神经出脑处。背面的顶盖由两对圆形隆起组成，上一对为上丘，下一对为下丘，上、下丘都向前外方伸出一条隆起，发自上丘的叫上丘臂，连至丘脑外侧膝状体，发自下丘的下丘臂，连至丘脑内侧膝状体，左右上、下丘之间容纳松果体。下丘之下，稍近中线处，有一对滑车神经出脑，这是唯一自脑干背面出脑的一对脑神经。

中脑的内部结构 中脑（图1、2）结构比较简单，在发育上是较少分化的部分。横切面上可见接近背侧的中央管腔形成中脑水管，围绕中脑水管的灰质称为中央灰质，中脑水管的后方是顶盖，腹侧的广阔区域统称大脑脚，大脑脚又被黑质分为背侧的被盖和腹侧的脚底两部分。

顶盖 由上、下丘组成。下丘是一个大细胞团，其

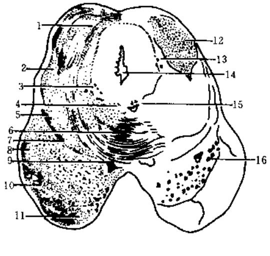


图1 中脑下部横切面

1. 下丘 2. 外侧丘系 3. 滑车神经根 4. 内侧纵束 5. 脊髓丘脑束和三叉丘脑束 6. 小脑上脚交叉 7. 内侧丘系 8. 枕颞桥束 9. 红核脊髓束 10. 锥体束 11. 额桥束 12. 下丘核 13. 三叉神经中脑核 14. 中脑水管 15. 滑车神经核 16. 黑质

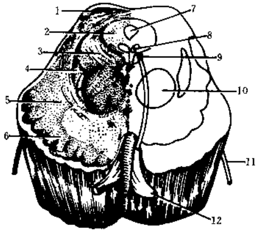


图2 中脑上部横切面

1. 上丘 2. 中央灰质 3. 网状结构 4. 内侧丘系 5. 黑质 6. 锥体束 7. 中脑水管 8. 动眼神经副交感核 9. 动眼神经核 10. 红核 11. 滑车神经 12. 动眼神经

中央为中央核，围绕其周边的薄层灰质为下丘外侧核及中央周核。中央核是听觉传导通路中的中继核，核内的细胞具有音频定位的排列关系，它接受低位听觉中枢的传入纤维（外侧丘系），传出纤维通过下丘臂到内侧膝状体，在此中继后投射到初级听皮质，因此参与音频辨别等听觉功能。部分传出纤维到对侧下丘。外侧核和中央周核主要与听觉反射有关，接受多种来源的冲动传入，包括中央核、内侧丘系、脊髓丘脑束和听皮质，传出纤维至内侧膝状体、上丘的深层及初级听皮质，因此，下丘也可通过上丘与脑干视觉有关中枢、躯体感觉核团和小脑有广泛的联系。旁二叠体区（parabigeminal area）位于下丘腹外侧，含有纤维及细胞，此区与上丘、脑桥核及枕叶皮质有纤维联系，可能与视觉功能有关。

上丘内灰质与白质分层排列，自外向内分为带状层、（浅）灰质层、视层和丘系层，丘系层也可再分中灰质层、中白质层、深灰质层、深白质层四个亚层。上丘的表浅层接受双侧视网膜和同侧视皮质（18、19、17区）的传入纤维，较深的层次接受浅层及其他多种来源的传入，并且由此发出主要的传出纤维。自视网膜来的纤维经视束和上丘臂到上丘，传递两眼视野对侧一半的冲动。发自同侧额叶眼运动区（布劳德曼8区）的皮质顶盖纤维也经上丘视层到丘系层，参与两眼的联合运动。此外，脊髓顶盖束、下丘、躯体感觉核（楔束核、三叉神经脊束核）、脑干网状结构、黑质、蓝斑、中缝背核等也有纤维至上丘。上丘传出的纤维有：①顶盖脊髓束，分内侧束和外侧束（见“脊髓传导束”条）。②顶盖网状纤维，弥散投射至脑干网状结构，有些纤维进入达克谢维奇核（Darkschewitsh 核，位于中央灰质的腹外侧缘）与卡哈耳（Cajal）中介核（位于中脑头端内侧纵束的背外侧），间接与脊髓及动眼核团发生联系。③顶盖脑桥纤维，至同侧脑桥核，中继后经小脑中脚到小脑，向小脑传递视觉冲动。此外，上丘还有纤维到下橄榄核，间接与小脑发生联系。④顶盖丘脑纤维起自浅层，投射至同侧的丘脑枕和外侧膝状体。

顶盖前区 位于上丘的头端，即位于中脑和丘脑相连接的区域，内含许多核团，接受视网膜的传出纤维，发出纤维经后连合或中脑水管腹侧终止于同侧或对侧的动眼神经副交感核，执行瞳孔对光反射。传出纤维还至滑车、展神经核，参与注视近物的会聚调节反应，并构成对视觉刺激的自主扫描运动的部分反射通路。

导水管周围灰质 导水管周围灰质是指顶盖和被盖之间环绕中脑水管的灰质区，此区内有动眼、滑车神经核，部分中脑网状结构核团（如被盖背核、中缝背核）和达克谢维奇核。此外，导水管周围灰质本身可以分为内侧核、外侧核、背核等若干亚核。中央灰质的腹外侧区和内侧区腹侧分含有较多的5-羟色胺能和脑啡肽能神经元。5-羟色胺能神经元投射至三叉神经脊束核尾端以及中缝大核，构成脑内痛觉下行抑制通路的一部分。此外，还有直接终止于孤束核、脑干网状结构和脊髓的传出纤维。与小脑、边缘系统的核团、黑质等也有纤维联系。

被盖 位于中脑水管腹侧及黑质背面的区域，此区内有脑神经核和红核，以及中脑网状结构。

（1）脑神经核：包括滑车神经核和动眼神经核簇。滑车神经核在下丘平面，位于中央灰质的腹侧，嵌于内侧纵束背侧的凹陷中。这个躯体运动细胞柱接续

在动眼核簇的尾端。它发出根纤维在上髓帆(前髓帆)处交叉后出脑,即为滑车神经,穿过海绵窦进入眼眶,支配上斜肌。上斜肌收缩可使外展的眼球产生内旋和向下的运动。滑车神经脑外段损害时,因单侧上斜肌麻痹,常在读书或下楼时出现复视,头常转向对侧肩部,双侧损害可见于上髓帆出血。动眼神经核簇在上丘水平,中央灰质的腹侧中线两旁,横切面上恰在左、右内侧纵束形成的凹槽内,自滑车神经核上端延至中脑上界。动眼神经核簇包括:①动眼神经核,由躯体运动细胞组成,支配两侧的上睑提肌,对侧的上直肌,同侧的内直肌、下斜肌和下直肌等。②动眼神经副核,为一般内脏运动核,含有背侧内脏核(又称 Edinger-Westphal 核)和前正中核,属副交感核,接受对侧顶盖前区的传入纤维,发出不交叉的副交感节前纤维,在睫状神经节中继后发出节后纤维支配睫状肌和瞳孔括约肌,调节晶状体和引起瞳孔收缩。动眼核簇发出根纤维成束,在脚间窝处出脑,即为动眼神经。动眼神经根出脑处邻近大脑脚底,后者有锥体束通过,此区受损,出现对侧头、面及上下肢锥体束损伤症状和同侧动眼神经瘫痪,表现为上睑下垂,眼球向外斜视,瞳孔扩大,眼球不能向上、下、内转动,并有复视,对光反射及辐辏调节反射消失(Weber 综合征)。

(2) 红核:红核是自上丘平面延至间脑尾部的核柱,横切面呈圆形,在新鲜标本上血管供应丰富而呈粉红色。红核由小型细胞(小细胞部)和大型细胞(大细胞部)组成。红核主要接受对侧小脑间位核和同侧大脑皮质中央前回运动区,包括补充运动区和第Ⅱ躯体运动区的纤维传入,而且以小脑的传入纤维为多。皮质运动区与红核的联系按躯体定位排列。自红核发出的纤维有:①红核脊髓束,主要由大细胞部发出,经交叉后终止于脑干网状结构和脊髓灰质Ⅴ、Ⅵ和Ⅶ层。下行途中又发纤维入小脑。②红核橄榄纤维,是小细胞部发出的不交叉纤维,经被盖中央束止于下橄榄核。因此红核可经脑干网状结构和下橄榄核间接与小脑联系。

(3) 中脑网状结构:位于红核的背外侧及中线附近。内含楔形核,位于顶盖腹侧;脚桥被盖核,占中脑被盖中的大部分,此核接受苍白球和中央前回的下行纤维。中缝核群有中央上核和中缝背核。

此外,位于脚间窝底部中央有脚间核,不成对,它接受缰核发来的投射纤维。还有被盖背核,位于内侧纵束背侧和中缝背核的中央灰质内,被盖腹核,位于内侧纵束的腹侧。

黑质　黑质是一厚层灰质,分隔被盖与脚底,伸展中脑全长,并延至间脑的尾侧。在切面上分为背侧分的致密部和腹侧分的网状部。致密部由密集的大多角形或锥体细胞组成,为多巴胺能神经元,细胞内含黑色素颗粒,是多巴胺递质的代谢产物。多巴胺随轴浆流动至纹状体的终末小泡贮存。由于代谢障碍、中毒、炎症等原因,黑质的多巴胺能神经元数目减少到一定程度,就成为震颤麻痹综合征的主要原因。黑质网状部与脚底相邻,细胞少,分散,富含铁质,无黑色素。黑质网状部与苍白球连续,结构上两者亦相似,在病理条件下,两者常有相关的变化。黑质主要接受来自纹状体(尾状核和壳)的纤维,纹状黑质纤维含三类递质或调制物:γ-氨基丁酸(GABA)(抑制性递质)、P 物质和脑啡肽。此外,苍白球、丘脑底核和中缝背核都有纤维至黑质。黑质的传出纤维有:①黑质纹状体纤维,发自黑质致密部,递质即多巴胺。此传出途径与纹状黑质纤维构成一个闭锁的反馈回路。②黑质丘脑纤维,发自黑质网状部,投射至丘脑腹前核与腹外侧核,后者有纤维至大脑皮质运动区,所以黑质可通过此途径影响躯体运动。③黑质顶盖纤维,发自黑质网状部,投射至同侧上丘,调节视觉反射。

脚底　中脑的最腹侧分称脚底,由大量大脑皮质下行纤维组成。脚底的中部是皮质核束和皮质脊髓束,它们的纤维都按躯体定位而排列;支配下肢的纤维最靠外侧,依次向内侧为支配上肢、面部及咽喉的纤维,脚底的最内侧分与最外侧分是皮质脑桥纤维,其中额桥束居内侧,颞、顶、枕桥束居外侧。

多巴胺能神经元主要集中在中脑和间脑。中脑的多巴胺能神经元分为 A_8、A_9、A_{10}三组,A_8、A_9 位于黑质致密部及其周围,它们发出黑质纹状体纤维。A_{10}位于脚间核周围和黑质内侧的腹侧被盖区,发出的纤维至边缘系统,构成中脑边缘通路。A_{10}和黑质内侧部细胞还有纤维投射至额叶皮质,梨状皮质和扣带皮质,构成中脑皮质通路。中脑多巴胺能神经元还有纤维投射至缰核、丘脑底核及脑干的中缝背核。

中脑的功能　(1) 下丘是听觉传导的中继站,也是听觉反射中枢。

(2) 上丘和顶盖前区参与视觉功能:包括视觉反射、眼球运动。上丘浅层细胞对视觉信息进行分析,而深层细胞接受视、听、躯体感觉的传入,并通过传出纤维与脊髓、小脑及动眼神经核簇直接和间接联系,因此,视、听和体躯感觉刺激都能引起眼、头和躯体相应的联合运动,故上丘深层又称感觉运动整合中枢,或"视运动区"。上丘还参加双眼的辐辏调节反射,其反射弧从视网膜→视皮质→脑干中枢(包括上丘和顶盖前区)→动眼神经核簇及传出纤维。眼球运动依靠眼肌和支配眼肌的神经及其中枢的作用,动眼神经及滑车神经支配除外直肌(由展神经支配)以外所有的眼外肌,动眼或滑车神经损伤引起眼肌麻痹,可以出现单眼肌或多眼肌运动障碍。两眼联合运动需要内侧纵束来协调动眼、滑车和展神经核之间的联系。大脑的两眼协同运动中枢在额叶布劳德曼 8 区,8 区的神经元发出冲动,在中脑的两眼垂直运动中枢(可能是卡哈耳中

介核和达克谢维奇核)中继后,中止于支配上视和下视眼肌的有关动眼神经亚核,使眼球作垂直方向的联合运动。因为上丘与额叶布劳德曼 8 区和卡哈耳中介核、达克谢维奇核有纤维联系,所以两侧中脑顶盖病变可以引起双眼垂直运动麻痹,常见的是双眼不能向上仰视(帕里诺综合征,Parinaud syndrome)。瞳孔对光反射的反射弧通过中脑水平,因此临床上检查这一反射可推知中脑有无损害或中枢神经系统的一般情况。瞳孔对光反射的反射弧包括:视网膜神经节细胞→视神经及视束→中脑上丘臂→顶盖前区,换元后的纤维到同侧或对侧的动眼神经副核,后者发出副交感节前纤维,行于动眼神经内,再在睫状神经节换元,发出节后纤维支配虹膜的瞳孔括约肌。上丘和大脑皮质也有纤维传入顶盖前区,所以对瞳孔的变化也有影响。

(3) 红核、黑质的运动功能:红核通过皮质红核纤维和红核脊髓束联系大脑皮质与脊髓,是皮质运动区到脊髓通路的一个中继站,在运动功能上是皮质脊髓束的补充。红核的功能又受到小脑的调制。刺激红核可以兴奋对侧屈肌运动神经元,抑制同侧伸肌运动神经元,损害一侧包括红核在内的被盖部,常引起病灶侧动眼神经麻痹及对侧肢体共济失调(Claude 综合征)。黑质与纹状体的联系密切,黑质的网状部通过黑质与丘脑及丘脑与皮质运动区的联系,参与皮质运动区的运动计划的实施(见“间脑”条)。黑质致密部的多巴胺能神经元对纹状体的运动功能起调节作用,多巴胺能神经元活动亢进产生舞蹈样动作,多巴胺能神经元活动减退,以致纹状体内胆碱能神经元活动增强,产生肌强直,随意运动减少,如震颤麻痹(见“基底核”条)。

(4) 其他:中脑边缘多巴胺递质通路主要调控情绪活动,中脑皮质通路参与认知功能,Ⅰ型精神分裂症的发病与此两通路的多巴胺递质系统功能失调有关。黑质的多巴胺尚参与行为觉醒,但不影响觉醒和睡眠的交替过程。中央灰质的功能涉及感觉、情绪、进食。其腹外侧区与镇痛有关,是脑干痛觉下行抑制系统的枢钮,而背侧区参加以情感反应为主的防御反应。

中脑的血供 中脑的动脉供应来自基底动脉的分支:旁正中动脉,短旋支和长旋支(图 3)。旁正中动脉是大脑后动脉发出的若干小支,也可以从后交通动脉根部发出,共同在脚间窝形成一个动脉丛,再从丛上发出分支进入后穿质,至中脑旁正中部供应脚底、黑质和红核的内侧分、小脑上脚、动眼、滑车神经核及其附近的内侧纵束。短旋支起自大脑后动脉、小脑上动脉近侧段和脉络膜前动脉,供应脚底的中间分及外侧分、黑质和被盖的外侧部。长旋支也叫四叠体动脉,起自大脑后动脉、脉络膜后动脉和小脑上动脉。被盖的中线部位为血供的边缘带,一旦发生缺血缺氧最易受损。天幕上颅内压升高时,中脑被推向后侧并出现变形,此时中脑的三支供血动脉撕裂,或因血管痉挛,导致中脑中线被盖部梗死。一侧海马钩回疝形成,将中脑推向对侧小脑天幕的游离缘,中脑也产生移位,其血供边缘带也因此发生梗死。被挤向对侧坚硬的天幕游离缘的大脑脚可形成很深的切迹(Kernohan 切迹),甚至受压出血坏死,该处的锥体束受破坏,引起同侧肢体偏瘫的“假定位症”。天幕疝时也可出现病灶侧动眼神经麻痹和对侧中枢性偏瘫(Weber 综合征)。中脑的神经元对缺氧有较强的耐受能力,但黑质网状部、下丘对缺氧较为敏感。儿童时期,动眼、滑车神经核对缺氧更为敏感,脑缺氧患儿存活相当时间后可遗留滑车神经核和下丘的萎缩。

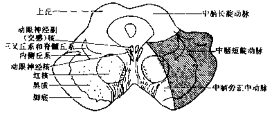


图 3 中脑的动脉分布区

间脑

间脑(diencephalon)位于中脑和端脑之间,前以室间孔与视交叉上缘的连线为界与端脑交界,后以后连合至乳头体后缘的连线为界与中脑分界。外侧壁与大脑半球的内囊、尾状核以及终纹相愈合,腹侧壁以视交叉、视束以及位于两侧大脑脚之间的灰结节、漏斗、乳头体为界。第三脑室将间脑分成左右两半。根据位置与功能可区分为丘脑(或背侧丘脑)、上丘脑、下丘脑、底丘脑四个部分。内侧膝状体与外侧膝状体位于丘脑后方,称后丘脑,归属丘脑。丘脑是除嗅觉以外的各种感觉的接替站,感觉信息的粗略感知也发生在丘脑。丘脑-皮质投射维持皮质的觉醒状态。丘脑与下丘脑及纹状体之间的相互联系成为许多复杂的非条件反射的皮质下中枢。上丘脑的松果体是一个内分泌腺体,而且与生物节律现象有关。底丘脑连接小脑、纹状体和丘脑,调节躯体运动。下丘脑通过垂体调节内分泌活动和新陈代谢,是自主神经的皮质下高级中枢。

间脑的外形 丘脑是一对卵圆形灰质块,其间为第三脑室,前端狭窄隆起,为丘脑前结节,两侧前端互相靠近,向后岔开,尾端隆凸为丘脑枕。丘脑背面的外缘借终纹与端脑的尾状核分界。丘脑内侧面为第三脑室侧壁,丘脑腹侧面的内侧分与下丘脑连接,两者间以丘脑下沟为界,外侧分与底丘脑相邻。下丘脑为下丘脑沟以下的部分,围绕第三脑室底。底丘脑位于丘脑和下丘脑之间,并与中脑被盖相连,只能在切面上辨认

其范围，红核与黑质伸人它的尾侧。上丘脑在外形上包括髓纹、缰三角和松果体，位于背侧丘脑的后上方，第三脑室顶的周围。

间脑的内部结构

丘脑 丘脑(图1)外侧包有薄层白质板，称外髓板，它借丘脑网状核与内囊相隔。在丘脑灰质内有Y形的白质板，即内髓板，内髓板把丘脑分成前核群、内侧核群与外侧核群三大核群，还有中线核、板内核、丘

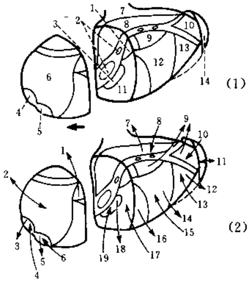


图1 背侧丘脑各核群与纤维联系

(1) 各核群 (2) 纤维联系

(1) 1. 后外侧核 2. 板内核 3. 腹后内侧核
4. 内侧膝状体 5. 外侧膝状体 6. 枕
7. 正中核 8. 背内侧核 9. 背外侧核
10. 前核 11. 腹后外侧核 12. 腹外侧核
13. 腹前核 14. 丘脑网状核

(2) 1. 顶上小叶 2. 顶下小叶 18、19区
3. 41、42区 4. 外侧丘系 5. 17区
6. 视束 7. 前额皮质，下丘脑
8. 杏仁核，颞叶新皮质 9. 扣带回
10. 乳头丘脑束，穹窿 11. 丘脑各核，脑干网状结构
12. 额叶6区，脑岛前皮质 13. 苍白球，黑质
14. 4、6区 15. 齿状核，苍白球，黑质
16. 3、1、2区上2/3 17. 内侧丘系，脊髓丘系
18. 3、1、2区下1/3 19. 三叉丘脑束

脑网状核等。外侧核群又分为背侧群和腹侧群，背侧群向后延续直到丘脑枕，属于后丘脑的内侧膝状体与外侧膝状体实际上是腹侧群向后方的扩延。根据功能及纤维联系可将丘脑核团分为三类(见表)：①特异性中继核团，它们发出纤维投射到皮质的特定感觉区或运动区，同时接受这些皮质区的回返控制，调节其传人冲动。除前核群及外侧核群中腹侧群外，也包括内侧膝状体、外侧膝状体。种系发生上随新皮质出现而出现，属旧丘脑。②联络性核团，它们很少直接接受上行感觉纤维的终止，但与其他核团间有丰富的纤维联系，整合各种冲动，再发出投射纤维终止于联络皮质，在种系发生上随大脑联络皮质发育而发育，称新丘脑。③非特异性核团或皮质下核，主要接受网状结构的传入，是旧脊丘束的中继核，在功能上与脑干网状结构相连续，各种感觉的上行纤维经网状结构中继后，失去其感觉的特异性。它们的传出纤维，特别是板内核可能通过它的传出纤维的侧支，弥散性地投射至皮质各部，改变皮质的兴奋性。

丘脑核群(团)的分类及命名

<table>
<tr><th colspan="3">核群(团)名称</th><th>纤维投射特点</th></tr>
<tr><td colspan="2">前核群</td><td>前背核
前腹核
前内核</td><td rowspan="2">特异性投射至大脑皮质感觉区和运动区</td></tr>
<tr><td rowspan="2">外侧核群</td><td>腹侧群</td><td>腹前核
腹外侧核(或腹中间核)
腹后核(内侧核、外侧核)
腹后下核</td></tr>
<tr><td>背侧群</td><td>外侧背核
外侧后核
丘脑枕核</td><td rowspan="2">投射至皮质联合区</td></tr>
<tr><td colspan="2">内侧核群</td><td>背内侧核</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>丘脑网状核</td><td rowspan="3">非特异性投射至广泛皮质</td></tr>
<tr><td colspan="2">中线核群</td><td>室旁核
带旁核
菱形核
连接核</td></tr>
<tr><td colspan="2">板内核群</td><td>中央正中核
中央旁核
中央外侧核
束旁核
中央内侧核</td></tr>
</table>

(1) 特异性中继核团：①前核群，位于丘脑前结节的深部，内髓板分叉部前方，包括前背核、前腹核和前内核三个核。在人类以前腹核最发达。前核群接受乳头丘脑束和穹窿纤维的终止，传出纤维到额叶皮质和扣带回，因此，自乳头丘脑束或穹窿→前核→扣带回组成海马环路(Papez环路即海马结构→穹窿→下丘脑乳头体→丘脑前核→扣带回→海马结构)的一部分。若损伤或切除乳头丘脑束可影响人的近期记忆，还可改变内脏的交感反应。②外侧核群的腹侧群分为腹前核、腹外侧核和腹后核。腹前核接受苍白球、黑质的传人冲动，再发纤维投射至运动前区(6区)，广泛额皮质

及脑岛，额皮质也有回返纤维终止于腹前核，提示此核对运动调控起重要作用。

腹前核与板内核有纤维联系，其侧支广泛投射至运动区以前的额叶皮质，所以腹前核又具有非特异核的特性，参与上行激动系统，与睡眠转向觉醒的过程有关。腹外侧核位于腹前核与腹后核之间，接受苍白球、黑质网状部和对侧小脑核交叉来的纤维，组成丘脑束，与中央前回(4、6区)有双向纤维联系，影响运动皮质的输出，对运动的始动、肌张力的控制和皮质的反射性活动的调节都起重要作用。但整合小脑与新纹状体、苍白球的活动仍在运动皮质，而不在腹外侧核，手术破坏腹外侧核，不出现运动或感觉缺损，但可以改善小脑与基底核损伤所引起的运动障碍。腹后核是丘脑最大的躯体感觉中继核，包括腹后内侧核和腹后外侧核。三叉丘脑束纤维和上行的味觉纤维止于腹后内侧核，脊髓丘脑束、内侧丘系的纤维终止于腹后外侧核，在腹后核中有身体对侧一半感觉的严格投射：下肢代表区在核的背外侧，上肢在中间，头部在最内侧。自前庭神经核来的纤维也在靠近腹后核的腹后下核中继。自腹后核发出的纤维经内囊投射至中央后回(3、1、2区)和中央前回(4、6区)。在内侧丘系纤维终止部位之下和尾端，脊丘系和三叉丘脑束的终止部位有许多小神经元，称为腹尾小细胞核(nucleus ventrocaudalis parvocellularis, VCPC)，与痛觉有关，刺激它可引起对侧身体局限性疼痛，其空间分布构成一拟人像，破坏此区，对侧皮肤感觉减退，数日后仅有痛温觉的轻度减退。③内侧膝状体和外侧膝状体，分别为听视传导道在间脑的中继站。内侧膝状体分为小细胞部(在人脑相当于背侧部)和大细胞部(或腹侧部)。小细胞部中继听觉冲动后，传出纤维投射至颞叶听区，大细胞部是多种感觉(如躯体感觉、平衡觉和听觉)传入的会聚区，它发出纤维到皮质第二体躯感觉区。大细胞部与间脑过渡区合称丘脑后区(或丘脑后复合体 posterior complex of thalamus)，间脑过渡区指丘脑后端与中脑交界区，内含数个细胞群。丘脑后区接受双侧脊髓丘脑束的投射，与痛觉的感知有关。外侧膝状体位于丘脑枕下方，紧接视束，由背核和腹核组成。背核的细胞分成六层，由背外侧向腹侧成同心排列，视束中的来自对侧眼球鼻侧半的视网膜的交叉纤维终止于1、4、6层，而来自同侧颞侧半视网膜的不交叉纤维终于2、3、5层。外侧膝状体发出视放射终止于枕叶的纹状区(17区)，纹状区皮质有返回支投射至外侧膝状体。

(2) 联络性核团：①背内侧核，位于内髓板与室周灰质之间，接受躯体和内脏的感觉信息，对内脏与体躯冲动进行复杂的整合。背内侧核与前额皮质、丘脑的中线核、板内核和外侧核群有密切联系。它发出纤维至眶额叶和6区、32区以前的全部额叶皮质，且存在点对点的定位，即核的前后轴顺序投射至前额皮质的前后轴。手术破坏背内侧核或切除前额叶，病人情感发生变化，对痛及其他伤害刺激常置之不理。②外侧核群的背侧群，自前到后依次为外侧背核、外侧后核和枕核。外侧背核很小，从外形上看似乎是前核群的向后延伸部分，它与扣带回后部、外侧后核及顶上小叶(5、7区)都有广泛的双向纤维联系。枕核是一个大核团，形成丘脑后分，主要接受上丘和顶盖前区等传来的视觉冲动，发出纤维到顶、颞、枕叶的联合区。由于枕核与体躯感觉区、视区和听区相联系，它很可能参与躯体感觉、视觉和听觉的高级整合过程。痛觉冲动可经网状结构到达枕核，枕核与顽痛的感知有关，其内侧部分的损伤可引起痛觉消失。

(3) 非特异核团：①中线核群，位于下丘脑沟以上的室周灰质和中间块的数个灰质核团，种系发生上出现最早，属古丘脑。在人类中线核小，且界限难于分辨。中线核有细的有髓纤维及无髓纤维走行于室周灰质，联系下丘脑，参与内脏活动的调节。②板内核群，是散在内髓板中的核团的总称，其中以中央正中核和束旁核最大，位于丘脑中1/3处，介于背内侧核和腹后核之间，中央旁核、中央外侧核和中央内侧核偏靠前端。板内核接受脑干网状结构、脊髓丘脑束和小脑齿状核的传入纤维，中央正中核和束旁核还接受大脑皮质4、6区发出的纤维。板内核的传出纤维至纹状体，根据纤维联系可以认为它与运动功能有关。猫、鼠、猴脑的丘脑(板内核)纹状体纤维的侧支投射至大脑皮质，影响皮质的警觉和注意，破坏板内核可引起昏睡，对感觉刺激的反应减弱。脊丘束的侧支，脊网丘束纤维也投射至板内核，主要是束旁核和中央外侧核，板内核在痛觉整合中有重要作用，损毁中央正中核和束旁核可以缓解病人痛觉而无其他感觉障碍。③丘脑网状核，是一薄片神经细胞层，位于外髓板与内囊之间，围绕丘脑前上方、前下方和背外侧部分犹如丘脑的外壳。丘脑与皮质间的往返纤维穿行网状核，侧支与网状核树突形成突触。此核的纤维可投射至中脑，以及丘脑的特异性、非特异性核团，中脑网状结构和苍白球也有纤维传入此核。网状核可能参与丘脑与皮质之间冲动的整合，并影响丘脑其他核团和中脑的活动。

丘脑后区，或称丘脑后复合体(posterior complex of thalamus)是丘脑后端与中脑的过渡区域，内含膝状体上核及界核。脊髓丘脑束、内侧丘系的纤维终止于此区。

上丘脑 包括缰三角、髓纹、松果体。缰三角内含缰核，在人，缰核可分较大的外侧核与较小的内侧核。缰核接受髓纹的终止，又发出缰核脚间束(后屈束)终止于中脑脚间核和某些中缝核，以及中脑网状结构和中脑导水管周围灰质。髓纹纤维的起源较多，主要来自丘脑前核、隔核、下丘脑视前区与苍白球，终止于缰核。髓纹纤维可交叉组成缰连合，终于对侧缰核。因

此,髓纹、缰核和缰核脚间束可视为间脑至中脑的内脏传出通路之一。松果体是一个扁锥形小体,位于两上丘之间,以松果体柄连于第三脑室顶的后部,柄分为上下两脚,上脚连于缰连合,下脚连于后连合,后连合为一连合纤维束,人类的后连合功能未明。第三脑室突入松果体柄的上下两脚,形成松果体隐窝。松果体由富有血管的结缔组织小束交织成网,网孔中散有松果体细胞和神经胶质细胞。松果体细胞可能是变异的神经细胞,颈上神经节的节后纤维进入腺体,以膨大的末梢与松果体细胞接触,末梢含去甲肾上腺素,松果体内还含有5-羟色胺和褪黑素(melatonin),后者由5-羟色胺通过羟吲哚-O-甲基转移酶(HIOMT)作用而形成。松果体内结缔组织随年龄而增加,16岁以后在结缔组织中有矿物质沉淀而形成脑砂,在X线颅片上以此为界标,以助诊断颅内占位性病变的位置。

下丘脑　见“下丘脑”条。

底丘脑　是中脑被盖向头端的连续,红核与黑质伸入它的尾侧,它的背侧是丘脑,内侧和头侧是下丘脑,外侧和腹侧是大脑脚底移行于内囊的部分。底丘脑最大的核团是丘脑底核,它仅见于哺乳动物和人,此核与苍白球有往返纤维联系,少量纤维来自运动皮质和中央正中核-束旁核,传出纤维至苍白球及黑质,传入与传出纤维组成底丘脑束,另有一些灰质核团散在纤维束中,如未定带,红核前区(福瑞尔H区)核与脚内核,可视为中脑网状结构的上延部分,穿行此区的纤维束有豆核束、豆核襻和丘脑束。未定带是一条灰质,位于丘脑底核背侧的豆核束(该束所占的区域又称 H_2 区)与丘脑腹侧核腹侧的丘脑束(又称 H_1 区)之间,它向外侧与丘脑网状核相连续。这个区接受从中央前回发来的纤维,它的传出投射不确切。红核前区核位于未定带的尾内侧缘。脚内核分散于豆状襻纤维束间,这些细胞群是苍白球至中脑被盖网状结构的中继站,有些下降纤维与中央被盖束伴行抵达下橄榄核。豆核束、豆状襻和丘脑束见“基底核”条。

间脑的功能　丘脑特异性中继核团接受除嗅觉以外的身体内外一切感觉,也接受大脑皮质发出的下行纤维的抑制作用,所以不但承担简单的感觉中继站的作用,更重要的是将感觉进行联络与综合,是一个极复杂的感觉性整合中枢,丘脑传导的不同感觉投射到特定的皮质区域,在丘脑水平,已能粗略感知触、温度和痛觉,而精细的辨别觉在皮质完成。丘脑或丘脑-皮质联系损伤后(丘脑综合征)引起感觉丧失、过敏或感觉异常,早期半身感觉完全丧失,经过一段时期后,痛、轻触觉和温度觉能有一定程度的恢复,但难以定位,并伴不愉快,甚至不能忍受无害的皮肤刺激,痛觉过敏是丘脑失去皮质的下行抑制而处于兴奋状态的结果。对精细的辨别触觉、本体感觉的丧失或严重障碍则不能恢复,产生感觉性的共济失调。联络性核团也参与多种感觉的高级整合,并能与以往的感觉经验相结合而形成语言和记忆,背内侧核、枕核都与记忆和语言机制有关,背内侧核也参与情绪活动。非特异性中继核的传出纤维与皮质的广大区域连接,提高皮质的兴奋水平,板内核的投射纤维是网状上行激动系统的组成部分,经板内核中继的脊网丘束传递慢痛(第二痛),疼痛性质为烧灼样,定位不正确,伴情绪反应,与腹后核中继的脊丘束传递定位正确的快痛(第一痛)不同。丘脑的腹前核、腹外侧核以及中央正中核-束旁核复合体在锥体系发动运动中起着重要的调整作用。上丘脑的缰核是边缘前脑和边缘中脑的重要中继站。松果体内合成的褪黑素能抑制垂体促性腺激素的分泌,切除松果体或松果体肿瘤可以引起性早熟。由于昼夜的改变,褪黑色素的合成有节律性的周期变化,影响机体的生理周期,因而松果体与生物节律的现象有关。底丘脑的丘脑底核与苍白球、黑质和运动皮质的联系,参与运动的调节,丘脑底核损伤可产生对侧肢体舞蹈样运动,再破坏苍白球后症状就消失,因此丘脑底核对苍白球有抑制作用。下丘脑的功能见“下丘脑”条。

间脑的血供　起自脑底动脉环及大脑前、中、后动脉的近侧段发出的中央支,血管短而细,以垂直方向穿入脑实质(图2、3),在人可能有前毛细血管间吻合,但一旦主要血管阻塞或脑缺血,很难维持其正常血液循

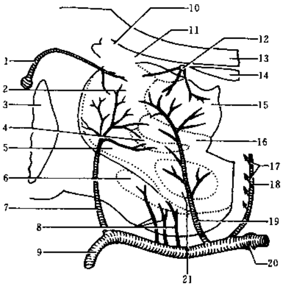


图2　丘脑和底丘脑的动脉供应

1. 豆纹动脉　2. 外侧核　3. 豆状核　4. 腹后内侧核　5. 腹后外侧核　6. 丘脑底核　7. 丘脑膝体动脉　8. 大脑脚支　9. 大脑后动脉　10. 尾状核　11. 侧脑室　12. 脉络膜后动脉　13. 胼胝体　14. 穹窿　15. 内侧核　16. 中央正中核　17. 丘脑结节动脉　18. 后交通动脉　19. 丘脑穿动脉　20. 基底动脉(主干)　21. 红核

环。以动脉环为中心,分为以下几群(图4):①前内侧群发自大脑前动脉环部与前交通动脉,发出的2—3条

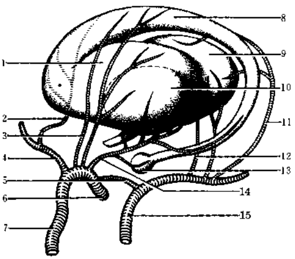


图3 基底核和丘脑的动脉供应

1. 壳核 2. 纹状体内侧动脉 3. 纹状体外侧动脉 4. 大脑前动脉 5. 后交通动脉 6. 大脑中动脉 7. 颈内动脉 8. 尾状核 9. 背侧丘脑 10. 苍白球 11. 脉络膜后动脉 12. 丘脑膝体动脉 13. 杏仁核 14. 脉络膜前动脉 15. 大脑后动脉

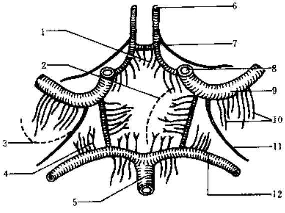


图4 脑底动脉环中央支的分群

1. 前内侧群 2. 后内侧群 3. 前外侧群 4. 后外侧群 5. 基底动脉 6. 大脑前动脉 7. 纹状体动脉 8. 颈内动脉 9. 大脑中动脉 10. 豆纹动脉 11. 脉络膜前动脉 12. 大脑后动脉

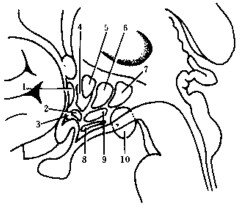
小支位于视交叉的前方经前穿质进入脑实质供应下丘脑视前区、视上区和穹窿柱等。②后内侧群起自大脑后动脉与后交通动脉，有些小支直接起自颈内动脉终末段，经后穿质进入脑实质。起自后交通动脉的中央支又称丘脑结节动脉，供应垂体、漏斗与下丘脑灰结节区，并可供应丘脑背内侧核与中线核的下半前分以及前核的最腹侧部，起自大脑后动脉环部的中央支供应下丘脑乳头区和底丘脑区，其中有较大的丘脑穿动脉供应丘脑背内侧核和中线核的下半后分，以及中央正中核和外侧核群中的腹后内侧核，还有分支供应中脑被盖中缝区、红核和大脑脚的内侧分。③后外侧群又称丘脑膝体动脉，起自动脉环外侧端的大脑后动脉干，供应内、外膝状体、丘脑枕及丘脑外侧核群，此支动脉阻塞可引起丘脑综合征。④脉络膜后动脉起自大脑后动脉，分为内侧支和外侧支，内侧支分布到丘脑内侧面和丘脑上部，也分支供应中脑顶盖、松果体及第三脑室脉络丛。外侧支与脉络膜前动脉吻合，参与组成侧脑室脉络丛，并发出分支供应海马结构。

下丘脑

下丘脑(hypothalamus)是间脑的一部分，位于丘脑下沟腹侧的第三脑室周围，构成脑室的侧壁和底。前方起自终板，后达乳头体后缘。下丘脑一方面通过神经通路影响脑干和脊髓的内脏运动核，调节内脏活动；另一方面，下丘脑中的某些神经元还产生促垂体释放激素，影响垂体的内分泌活动，在保持机体内环境（如体温、渗透压、体液容积、血糖浓度等）的稳定中起着重要的作用。下丘脑也参与情绪活动、生物节律活动和感觉功能。

下丘脑的外形 下丘脑位于丘脑的腹侧，从底面观察，自前向后有视交叉、灰结节、漏斗和乳头体。漏斗在灰结节处附着成球状隆起称正中隆起，漏斗下连脑下垂体。乳头体在脚间窝稍前方。视交叉向前延至终板，向背侧延至前连合。视交叉前缘至前连合连线以前部分称视前区，因功能与结构上与下丘脑有关，归属下丘脑。

下丘脑的内部结构 整个下丘脑是一个弥散的、以小细胞为基质的室周中央灰质，除位于第三脑室室管膜下的灰质属室周区外，下丘脑从前向后可分为视前区、视上区、结节区和乳头体区。视前区包含室周视前核、内侧视前核与外侧视前核。内侧视前核接受终纹的纤维，外侧视前核弥散的细胞散布于内侧前脑束纤维之间，并发出轴突加入此束。视上区位于视交叉的上方，内有视上核和室旁核，室旁核内有接触脑脊液的神经元，如加压素神经元和缩胆囊肽神经元，它们的突起伸入第三脑室，感受脑脊液内激素、神经肽浓度的变化，又向脑室释放加压素和缩胆囊肽，后者在脑脊液中的浓度又可以调节这些神经元的分泌能力，两者间存在局部调节环路。在视交叉的背侧有交叉上核，交叉上核的背侧为下丘脑前核，它向前与视前核连续，也接受一些终纹纤维。结节区被穹窿柱分成内侧下丘脑区与外侧下丘脑区。内侧区（见图）有：①背内侧核和腹内侧核，腹内侧核与杏仁核及下丘脑以外的结构有广泛联系。②弓状核（又称漏斗核）位于第三脑室最腹侧的室周区内，邻近漏斗隐窝处，并向前腹侧伸展至正中隆起，靠近室管膜。弓状核从其他下丘脑核接受丰富传入纤维，发轴突至正中隆起毛细血管间隙。③下



下丘脑内侧区核群

1. 视前核 2. 视上核 3. 视交叉上核 4. 下丘脑前核 5. 室旁核 6. 下丘脑背内侧核 7. 下丘脑后核 8.弓状核 9. 下丘脑腹内侧核 10. 乳头体核

丘脑后核，在人，此核向后伸展越过乳头体上方连接中脑中央灰质。下丘脑外侧区位于穹窿外侧，豆状襻和内囊的内侧，此区向前与外侧视前区连续，向后连续于中脑被盖腹侧区，内侧前脑束穿越此区，纤维间有大细胞散在分布，有些纤维在此中继后随内侧前脑束升降。有人认为外侧区与下丘脑后核的大细胞发出纤维至脑干低级部位。结节核数个，在灰结节外侧。乳头体区包含乳头体前核、乳头体核以及伸向乳头体背侧的下丘脑后核。

下丘脑的纤维联系 主要的传入纤维有：①内侧前脑束，起自梨状皮质，杏仁复合体和隔区，自前向后经视前外侧区，下丘脑外侧区直至中脑被盖。②海马下丘脑纤维，起自海马结构，组成穹窿，止于隔核和视前核，下丘脑外侧区、腹内侧核、乳头体核。③杏仁下丘脑纤维，分别组成终纹和腹侧杏仁传出纤维，终纹起自杏仁皮质内侧核，止于视前区、下丘脑前核、腹内侧核和弓状核。腹侧杏仁传出纤维起自梨状皮质与杏仁基底外侧核，投射至下丘脑外侧区。④丘脑下丘脑纤维，主要来自丘脑中线核、丘脑背内侧核，经下丘脑视前区、结节区续于背侧纵束。⑤脑干下丘脑纤维，包括内脏和躯体感觉纤维的侧支，在脑干网状结构换元后，到达中脑中央灰质，由中央灰质发纤维参加背侧纵束，上升至下丘脑内侧分及室周区。还有中缝背核与中央上核发出的5－羟色胺能纤维，延髓腹侧、背侧、蓝斑发出的去甲肾上腺素上行纤维和孤束核发出的纤维也属于脑干下丘脑纤维的一部分。⑥视网膜下丘脑纤维，投射至视交叉上核。⑦皮质下丘脑纤维，起自额叶眶后部皮质。

传出纤维有：①内侧前脑束，内含传出纤维，由下丘脑向前到隔核，向后至中脑中央上核和中央灰质。②背侧纵束，起自下丘脑内侧分与室周灰质，下行至中脑中央灰质与顶盖。③乳头体传出纤维，至丘脑前核和中脑被盖核。④下丘脑延髓束和下丘脑脊髓束，下丘脑室旁核发出下降纤维至延髓迷走背核、孤束核，也投射至脊髓Ⅰ、Ⅱ层，至脊髓的纤维主要含催产素，而至延髓的纤维主要含加压素。还有部分的室旁核下行纤维至脊髓胸骶段的中间外侧核，控制交感和副交感的活动。⑤下丘脑外侧区与内侧区细胞分别发出纤维随杏仁腹侧通路和终纹至杏仁核。⑥视上、室旁垂体束（或称下丘脑垂体束），经漏斗柄，终于垂叶后叶。⑦结节垂体束，起自结节区的弓状核、腹内侧核、背内侧核以及视前区的神经内分泌小细胞、室旁核小细胞，纤维至正中隆起与漏斗柄，终止于此处的垂体门脉系统的血窦。其中起始于弓状核及附近的结节漏斗纤维是多巴胺能纤维。现有实验证明下丘脑前区也有传出纤维至垂体前叶。

下丘脑的功能 下丘脑整合躯体性、自主性及内分泌的活动，参与多种功能的调节，包括体温、摄食、水平衡、内分泌、性行为与生殖、情绪反应等，刺激下丘脑的腹侧和内侧易得交感反应，刺激室周区及外侧区易得副交感反应。在维持内环境的恒定中，下丘脑的结构与功能有一些特点，如在下丘脑集中了很多感受器，感受脑的内环境中葡萄糖、渗透压、温度和 pH 的变化；下丘脑内有神经内分泌细胞；视交叉上核是哺乳动物昼夜节律的起搏点；下丘脑又是激素作用的靶器官。下丘脑受损时，除了上述功能发生障碍外，还可能影响步行、奔跑、翻正反射等躯体反射活动。

对体温的调节 下丘脑有体温调节中枢。下丘脑前区指前连合腹面，靠近第三脑室壁的一个小范围，又称视前区－下丘脑前区（PO/AH），存在着密集的热敏神经元和少数冷敏神经元，不但感知局部血温，也接受皮肤、内脏的温度感受器，以及脊髓、延髓、脑干网状结构中温度敏感神经元的传入冲动，对它们进行整合而调节产热和散热活动。这类神经元还可以对致热物质、5－羟色胺、去甲肾上腺素和乙酰胆碱发生反应，在体温调节中起调定点作用。下丘脑后部接受中枢（包括 PO/AH）及外周的冷热信号，决定产热（如寒战）和散热活动。除了单胺类递质外，许多神经肽也参与体温调节，如铃蟾肽、神经降压肽、缩胆囊肽有降温作用，甲啡肽、促甲状腺素释放激素、血管活性肠肽有升温作用。

对摄食的调节 下丘脑有两个中枢，一是摄食中枢，位于下丘脑外侧区，它决定着发动摄食活动；另一是饱中枢，位于下丘脑腹内侧核，它决定着停止摄食活动，但摄食调节的神经回路非常复杂，包括下丘脑以上某些核团在内的回路中任何部位的损伤都可引起摄食障碍。有人提出下丘脑腹内侧核的饱中枢内有对血糖敏感的葡萄糖受体神经元，血糖水平高而且利用率也高（如合并用胰岛素）时，饱中枢即被兴奋而停止摄食。

下丘脑外侧区的摄食中枢有葡萄糖敏感神经元，它们的活动受葡萄糖抑制。两个中枢还能感受体液中许多化学物质变化的信息，如游离脂肪酸对葡萄糖受体神经元的活动起抑制作用，而对葡萄糖敏感神经元有兴奋作用，胰岛素对葡萄糖敏感神经元的活动起促进作用。摄食中枢与体温调节中枢也有联系，视前区局部体温升高可抑制葡萄糖敏感神经元，同时促进葡萄糖受体神经元的活动，体温降低时则起相反的效应，因此，冷环境中摄食活动加强。单胺类递质在调节摄食活动中起着重要的作用，损毁去甲肾上腺素的腹侧上行纤维，但下丘脑腹内侧核完好，可引起摄食增加。去甲肾上腺素通过 α 受体兴奋摄食中枢，抑制饱中枢。肠道内营养物刺激肠感受器通过激活 β-肾上腺素能受体抑制摄食中枢而停止摄食。5-羟色胺则导致动物厌食。神经肽中内源性阿片肽能增加食欲，而缩胆囊肽、促甲状腺素释放激素及蛙皮素对摄食有抑制作用。下丘脑性肥胖症可能是下丘脑腹内侧核受损伤引起，但除了过食外，小肠对葡萄糖吸收增强，副交感活动增强，胰岛素分泌增加，脂肪的动员减少都是导致肥胖的原因。

对水平衡的调节　水平衡包括水的摄入与排出，下丘脑调节饮水的区域在外侧区（渴中枢），在鼠靠近摄食中枢。咽粘膜干燥，血浆渗透压增高与血容量降低均可兴奋渴中枢。下丘脑对排水的控制是通过视上核和室旁核分泌的加压素（或称抗利尿素）来实现的。加压素的分泌主要受视上核、室旁核的渗透压感受器调节。血容量降低时，肾脏释放肾素，使血管紧张素Ⅰ转变为血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ可刺激下丘脑穹窿下器官、下丘脑前区、内侧视前区引起渴感和视上核的抗利尿素的分泌。

对垂体前叶各种激素释放的调节　下丘脑的神经内分泌细胞分为大细胞神经分泌系统和小细胞神经分泌系统。大细胞神经分泌神经元主要聚集在视上核和室旁核，它们合成加压素和催产素。小细胞神经分泌神经元散在分布在促垂体区，促垂体区大致的范围是乳头体前方到视交叉的前方，向上延伸到室旁核，主要核、区有弓状核、腹内侧核、视前内侧区、室周带及正中隆起。神经内分泌细胞与其他脑区神经元的纤维构成突触联系，也接受脑干儿茶酚胺能神经元的纤维投射。正中隆起是分泌各种下丘脑释放激素的部位，但终止于此的还有大量含经典递质（如去甲肾上腺素、多巴胺）和神经肽（如脑啡肽、P 物质、缩胆囊肽、神经降压肽）的终末，各种终末之间有复杂的突触联系，共同调节下丘脑释放激素和垂体激素的释放。小细胞分泌神经元分泌的释放激素有促皮质激素释放激素（CRH）、促甲状腺素释放激素（TRH）、促性腺激素释放激素（GnRH）、生长素释放激素（GHRH）、生长素释放抑制激素（GHIH）、催乳素释放激素（PRH）、催乳素释放抑制激素（PIH）、促黑激素释放激素（MRH）和促黑激素释放抑制激素（MIH），它们均属小分子多肽，但 PIH 可能是多巴胺递质。这些调节性多肽都在下丘脑合成，经轴突输送到正中隆起，然后由垂体门脉系统转运到垂体前叶的靶细胞，另一部分由接触脑脊液神经元的突起释放，进入第三脑室的脑脊液中，再由正中隆起的室管膜细胞（伸长细胞）摄取并转运至垂体门脉系。下丘脑有些神经元对血中某些激素浓度的变化比较敏感，这些神经元称为监察细胞，对下丘脑释放激素的分泌又可有反馈性调节。

对神经垂体激素释放的调节　神经垂体释放的加压素和催产素由下丘脑视上核和室旁核内神经分泌大细胞分泌，现在发现在此两核内或外的小细胞也可分泌，通过下丘脑垂体束输送并贮存于神经垂体。有的加压素能与催产素能神经末梢投射至边缘系统、脑干和脊髓。刺激雌性生殖道，下丘脑神经元放电增加而释放催产素，进而引起子宫强烈收缩，扩张子宫与阴道也可反射地引起催产素分泌。吸吮乳头引起催产素分泌，继而乳腺排放乳汁，因此吸吮乳头可以促进排乳。

对性行为和生殖的影响　包括排卵、动情直到分娩、授乳。在性周期内的适当时间电刺激下丘脑可以引起排卵，并使黄体不萎缩而继续保留下去（所谓假孕）；雌激素注入下丘脑的视前区及腹内侧区可引起种种动情活动，腹内侧区较视前区更敏感。分娩可反射地引起室旁核分泌催产素；哺乳的情绪刺激和吸吮可以抑制下丘脑释放催乳素释放抑制因子，而使垂体分泌的催乳素增多。垂体的各种促性腺激素也可反馈调节下丘脑释放激素的分泌。损毁下丘脑内一些与促性腺激素释放激素分泌有关的区域可引起性器官萎缩，性周期与性行为也消失。下丘脑在整合性行为中的躯体、内脏与性器官的活动方面起着重要作用。

情绪反应　切除前脑及丘脑但保留下丘脑的猫会表现"假怒"，轻微刺激它就能引起露齿、甩尾、伸爪、竖毛、发嘶嘶声，同时伴有扩瞳、呼吸加快、血压升高等交感兴奋现象。Papez 提出情绪环路学说，他认为环路中任何部位损害，在人均能出现情绪障碍。环路的结构包括颞叶→海马→穹窿→下丘脑乳头体→丘脑前核→扣带回→旁海马回→海马。另有实验发现刺激猫下丘脑前区可引起恐惧反应。刺激下丘脑中部内下方引起逃跑反应，并都伴有交感反应。有人认为主要在近中线两旁的腹内侧区是下丘脑防御反应区，刺激麻醉动物的该部位时引起交感活动增强的反应，长期刺激动物该区会造成高血压、动脉硬化。刺激下丘脑外侧区及内侧前脑束（奖赏中枢）会使动物因感到满足和愉快，反覆自我刺激，刺激穹窿周围区（惩罚中枢）时，动物感到嫌恶和痛苦。

与睡眠和生物节律的关系　动物实验发现下丘脑后部有"觉醒中枢"，高频刺激此区诱发持久的去同步

脑电，损伤此区则引起持久睡眠。下丘脑前部有"睡眠中枢"，刺激视前区和下丘脑前部引起皮质脑电同步化而睡眠。下丘脑可在神经递质影响下生成睡眠因子，分别导致快波睡眠和慢波睡眠。下丘脑视交叉上核是许多昼夜节律活动的起步点，损毁该核可使睡眠－觉醒周期完全丧失，饮水和血浆肾上腺皮质激素浓度的昼夜节律性变动消失。大鼠视交叉上核控制的昼夜节律活动不完全依靠光照，因为去除光线刺激，昼夜节律活动并不全部消失，但在光照下，依靠视网膜下丘脑束使视交叉上核的节律活动与光照周期同步。并且发现羊或猴的弓状核多单位放电的频率变化与血浆中黄体生成素浓度或垂体门脉血中促性腺激素释放激素浓度的脉冲性波动，在时间上是一致的，因此弓状核的某些神经元也具有自己的固有节律活动。

感觉功能　下丘脑能接受各种伤害性或非伤害性的刺激。下丘脑视前区、视上核、外侧区、室周核和弓状核在痛觉调制及针刺镇痛中均起一定的作用；伤害性刺激信号及针刺信号均能到达下丘脑，电刺激下丘脑内一些部位能产生镇痛效应，并与针刺镇痛有协同作用。用埋藏电极刺激下丘脑来缓解恶痛的手术在国外已有报道。

调节免疫反应　下丘脑对免疫功能的调节主要通过各种促垂体释放激素引起垂体激素释放，影响免疫反应。如垂体的促肾上腺皮质激素使糖皮质激素释放，抑制免疫功能。下丘脑还可以通过交感和副交感神经调节免疫反应，一般认为免疫器官的交感神经起免疫抑制作用，而副交感神经起免疫增强作用。损毁下丘脑前部可降低机体的免疫功能。

与学习记忆的关系　损毁下丘脑乳头体、腹内侧区、弓状核和视前区都能引起短期记忆的障碍或影响动物辨别学习和比较复杂的条件反射的建立。下丘脑乳头体是 Papez 环路中的一个核团，环路中的核团及联系纤维乳头丘脑束、穹窿的破坏将使信息的兴奋信号无法通过环路的循环而保留下来，记忆也无法建立。破坏下丘脑外侧区，因为阻断了腹侧杏仁核和下丘脑腹内侧核的联系，也将损害学习记忆能力。

下丘脑的血供　见"间脑"条。

下丘脑疾病　下丘脑各核团神经元对缺氧有较强的耐受力。高血压血管病变可累及下丘脑，出血都见于视上核和室旁核。前交通动脉的动脉瘤破裂也常累及下丘脑。各种原因能引起下丘脑的肉芽肿性炎，这些病因包括：结核、梅毒、结节病、隐球菌和弓浆虫感染，非脂性网状内皮系统增生症（non－lipid reticuloendotheliosis）、汉－薛勒病（Hand－Schüllex－Christian 病）、组织细胞增生症 X 等。在炎症、外伤、肿瘤、中毒、内分泌疾患及严重精神创伤均可引起下丘脑功能的紊乱，如高热或低温、贪食肥胖、厌食消瘦、尿崩症、性功能紊乱、嗜睡、情感紊乱等，由于常常几种症状合并存在，组成综合征，如肥胖性生殖无能综合征（Fröhlich 综合征）等。

基底核

基底核（basal nuclei），又称基底神经节，是大脑半球髓质内一些核团的总称，由尾状核、壳、苍白球（合称纹状体）、屏状核和杏仁核组成。纹状体与丘脑底核、黑质一起构成皮质下调节运动的回路。与大脑皮质和小脑协同调节随意运动、肌张力和姿势反射。杏仁核的功能见"边缘系统"条。

基底核的外形　尾状核呈弓状，膨大的前部为头，位于背侧丘脑的前端，尾状核体贴靠背侧丘脑的背外侧缘，尾部细长，弯行向前伸入颞叶，末端接连杏仁核。壳和苍白球合称豆状核，豆状核在水平或额状切面上都呈楔形，宽隆的基部朝外，尖端朝内，它借外侧髓板分为内侧的苍白球和外侧的壳，苍白球又借内侧髓板分为内侧、外侧苍白球。尾状核与壳在进化上较新且具有相似的功能上联系，因此合称新纹状体，苍白球发生较早，称旧纹状体。屏状核是岛叶皮质与壳之间的薄层灰质，它的内侧与壳相隔的白质称为外囊，外侧与岛叶皮质相隔的白质称最外囊，屏状核与大脑皮质有往返纤维联系。丘脑底核、黑质、红核等与纹状体在功能上有密切联系，都属于锥体外系统，或包括在基底核的概念之中。

新纹状体的纤维联系　尾状核及壳是传入纤维的接受站，由它们发出的纤维主要到达苍白球，一部分到达黑质。

传入纤维　来自皮层、丘脑、黑质、脑干中缝核及蓝斑。包括：①皮质纹状体纤维，起自全部大脑皮质的第Ⅴ层细胞，但不是皮质脊髓束的起始细胞。此束纤维的递质是谷氨酸，有兴奋作用。②丘脑纹状体纤维，多数起自中央中核，小部分起自板内核，递质可能是谷氨酸。③黑质纹状体纤维，主要起自黑质密部的多巴胺能神经元，也可起自黑质网状部，与纹状体的胆碱能、γ-氨基丁酸、脑啡肽和 P 物质神经元建立突触联系，对它们起抑制作用。在该束中还有约占 20% 的非多巴胺能纤维。④脑干缝核纹状体纤维，中缝背核发出的 5－羟色胺能纤维，终止在纹状体，传递抑制性冲动。⑤自蓝斑来的去甲肾上腺素能纤维。

传出纤维　包括：①纹体苍白球纤维，起自尾核与壳，终于苍白球外侧部的纤维以 γ-氨基丁酸、脑啡肽为递质，终于苍白球内侧部的纤维以 γ-氨基丁酸、P 物质为递质。②纹体黑质纤维，起自尾核与壳，穿过苍白球终止于黑质网状部，其末梢释放 γ-氨基丁酸（抑制性递质）、P 物质和脑啡肽。此束与黑质纹状体纤维联系纹状体与黑质，构成纹状体－黑质－纹状体环路，对黑质多巴胺能神经元起反馈性调节作用。

苍白球的纤维联系 传入纤维来自尾核与壳、丘脑底核。底丘脑苍白球纤维的递质是γ-氨基丁酸,对苍白球的活动有抑制作用。传出纤维主要起自苍白球内侧部,包括:①苍白球丘脑纤维,自苍白球发出经豆核襻与豆核束进入丘脑。豆核襻绕过内囊的后脚,抵达底丘脑的被盖区(又称红核前区),与豆核束汇合。豆核束经内囊进入底丘脑,在底丘脑核与未定带之间形成一个清晰的纤维束,称豆核束(H_2区),与豆核襻汇合后在未定带的背侧形成丘脑束(H_1区),与小脑齿状核投射至丘脑的纤维一起终止于丘脑腹外侧核和腹前核,少量纤维止于中央中核。丘脑腹外侧核和腹前核将苍白球、小脑的神经冲动,经丘脑皮质束投射至皮质运动区、运动前区和前额皮质,与皮质纹状体纤维和纹状苍白球纤维一起构成皮层-新纹状体-苍白球-丘脑-皮层环路。②苍白球被盖纤维,起自苍白球,终于中脑被盖尾端的脚桥网状核,由此苍白球可影响脑干网状结构的活动,再通过网状脊髓束调节运动。③苍白球底丘脑纤维,起自苍白球外侧部,终止于丘脑底核细胞,末梢释放γ-氨基丁酸(或甘氨酸),丘脑底核又发返回纤维至苍白球内侧部,这些往返纤维总称底丘脑束,构成苍白球-丘脑底核-苍白球环路。④苍白球黑质纤维。

基底核的功能 有运动功能、感觉及认知等功能。

运动功能 纹状体是锥体外系皮质下的一个重要结构。在哺乳动物,由于大脑皮质的高度发展,纹状体没有独立于皮质的运动功能,但对躯体运动的调节仍起重要的作用,如肌张力的调节,随意运动的稳定和肌群运动的协调。它与锥体外系另一个皮质下结构——小脑比较,纹状体接受整个皮质包括运动、感觉和联合皮质的纤维投射,而小脑接受运动和联合皮质的投射;纹状体通过丘脑投射到前额皮质与运动前区,而小脑的传出到运动皮质布劳德曼(Brodmann)4区;小脑接受脊髓的传入纤维,因为小脑为了快速纠正运动的错误需要来自周围的信息的反馈,而纹状体与脊髓没有直接的联系,它似乎涉及运动的更复杂的调控。纹状体通过与皮质联系的环路对皮质的运动功能有易化作用。当皮质通过皮质纹状体纤维(递质谷氨酸)兴奋新纹状体,因为纹状体苍白球纤维的末梢释放γ-氨基丁酸,所以新纹状体兴奋,则苍白球的活动被抑制,因此原来因苍白球丘脑纤维(递质γ-氨基丁酸)抑制的丘脑却脱抑制而兴奋皮质运动区。另一方面,纹状体对皮质运动区的活动也有抑制作用,当动物运动时,再刺激苍白球或尾核可以使运动停止在某个位置。黑质通过与纹状体联系的环路对纹状体的运动功能有调节作用,这个环路损害出现两类症状,一类是肌张力增高-运动减少综合征,如震颤麻痹。另一类是肌张力减低-运动过多综合征,如舞蹈病、手足徐动症和扭转痉挛。震颤麻痹的病变主要位于黑质和黑质纹状体通路,黑质致密部的多巴胺能色素细胞减少,消失,由于多巴胺能黑质纹状体纤维不能抑制尾核、壳内胆碱能中间神经元的活动,后者的活动相对增强而发病。在纹状体内的胆碱能中间神经元还受到来自皮层的谷氨酸能神经元的兴奋,黑质的多巴胺能神经元又受到纹状体黑质P物质能纤维的兴奋和γ-氨基丁酸能纤维的抑制,所以,震颤麻痹的运动障碍可能是多种递质之间的不平衡所致。临床上应用多巴胺的前体L-多巴或抗胆碱能药物均可治疗本病。由于苍白球是纹状体运动功能的主要传出通路,破坏苍白球及其传出纤维可以使患者对侧偏身的震颤及肌强直缓解。有人认为静止性震颤是神经环路活动的结果,其通路可能是丘脑腹外侧核→大脑皮质运动区→纹状体→丘脑腹外侧核。震颤麻痹患者的丘脑腹外侧核的某些神经元具有周期性短串放电,其周期节律与肢体震颤的节律相同步,破坏丘脑这些区域后静止性震颤消失。切断苍白球至丘脑腹外侧核纤维联系后也可使震颤消失;皮质运动区发动自主运动时打乱了环路的活动,所以静止性震颤也减少。入睡后,环路活动停止,震颤也停止。舞蹈病为常染色体显性遗传病,临床出现各种不自主的强制性运动,面部常有挤眉弄眼、扭嘴吐舌等动作,并有进行性痴呆。主要的病变是两侧尾状核和壳萎缩,神经细胞丢失伴星形胶质细胞增生,类似病变见于丘脑腹侧核、中脑黑质。神经递质的改变为纹状体内多巴胺水平增高,γ-氨基丁酸、P物质、脑啡肽水平降低。因此,纹状体内γ-氨基丁酸能和胆碱能神经元功能减退,黑质的多巴胺能神经元活动亢进,使运动增多,故用L-多巴可加重舞蹈病,而用多巴胺受体阻滞剂如氟哌啶醇或耗竭多巴胺的利血平则可减轻该病症状,用加强乙酰胆碱功能的药物也有疗效,但增加γ-氨基丁酸含量的各种药物却未见疗效。

感觉功能 尾状核可接受躯体和内脏的感觉传入信息,通过对丘脑板内核、中脑中央灰质、中缝核群等痛觉调制结构,产生镇痛作用。电刺激人脑尾核可以缓解晚期肿瘤病人的恶痛。屏状核与皮质中央后回(3,1,2区)、听皮质(41区)和枕叶(17、18、19区)的往返纤维联系,似与躯体感觉、听觉、视觉的整合功能有关。

认知功能 尾状核分别接受前额皮质和额叶眶回的纤维投射,尾状核还有传出纤维到前额皮质。前额皮质受损产生延迟学习任务不能完成,而额叶眶回损害将使动物难以在两个不同事物中选择正确的一个,两侧损毁尾状核将产生同样的行为缺陷。黑质多巴胺能纤维投射至前额皮质,黑质损害的震颤麻痹患者常伴有一定的认知功能障碍,如记忆减退,动作的学习和执行都发生困难等。

基底核的血供 由起自脑底动脉环及大脑前、中、后动脉的近侧端的中央支供血,后者从动脉主干几乎

垂直穿入脑实质,很少有血管吻合。大脑前动脉环部起始端发出3—4支中央动脉供应尾状核头部。大脑前动脉发出纹状体内侧动脉供应尾状核头的一部分、壳前部和内囊额部。大脑中动脉以直角发出4—6条纹状体外侧动脉,后者也可以从颈内动脉发出,供应尾状核头的一部分和体、壳中部,苍白球外侧部及内囊额部、膝部的背外侧和枕部背侧分,还供应外囊和屏状核。其中供应内囊的几支血管又称豆纹动脉,在动脉硬化的基础上极易出血。颈内动脉根部发出脉络膜前动脉,最后进入侧脑室下角组成侧脑室脉络丛,沿途分支供应视束、大脑脚和海马结构,苍白球的大部,内囊枕部的腹侧分,还发小支供应杏仁复合体,尾核尾以及壳后部和大脑脚部分脚底。脉络膜前动脉行径长,口径细,极易栓塞,因此,海马和苍白球是两个易损区,此动脉栓塞还可能产生对侧偏身感觉障碍、偏盲(丘脑皮质束和视放射受损),有时发生对侧偏瘫,这是由于大脑脚底供血不足(锥体束受损)造成的。

大脑

大脑(cerebrum)又称端脑,分成左右两个大脑半球,大脑半球由大脑皮质、髓质和基底核组成。大脑皮质是神经元集中的灰质,髓质是各类神经纤维出入的白质。人的大脑皮质,96%是新皮层,分布有一般感觉、视觉和听觉的投射区和运动区,除此之外是广大的联合皮层区,执行认知、智力等高级神经活动。大脑皮质的基底有边缘皮质,排列在脑干、下丘脑和新皮层之间,如扣带回、海马结构、杏仁核的皮层部分,与皮层下核团组成边缘系统(见“边缘系统”条)。大脑皮质接受和整合嗅觉冲动的部分,包括嗅球、嗅束、前嗅核、嗅结节、嗅纹、部分杏仁核及梨状区皮质,又称嗅脑。

大脑的外形 人的大脑高度发展,遮盖间脑和中脑,并把小脑推到后下方。两大脑半球中间有一纵裂,纵裂的底为连接两半球的胼胝体。大脑皮质表面有深浅不同的沟、裂和隆起的脑回,在半球表面能见到的皮质仅占1/3,而2/3的皮质在沟、裂的底和壁上,沟、回的出现是脑各部分发展不均衡的结果,介于脑回之间的皮质发育慢而陷入沟内,回顶处皮质较厚,沟底处皮质薄。每个大脑半球可分为膨隆的背外侧面,垂直的内侧面和凹凸不平的底面。以大脑外侧沟、顶枕沟、中央沟三条比较深而恒定的沟裂将大脑分成四个叶和一个岛,大脑外侧沟下方是颞叶,与听觉有关;中央沟的前方是额叶,主要与运动有关;中央沟后方至顶枕沟间为顶叶,与感觉有关;顶枕沟以后的部分是枕叶,与视觉有关。额叶、颞叶的前端分别称额极和颞极,枕叶后端称枕极。顶、枕、颞叶之间的分界线是两条人为假设的虚线,即顶枕沟至枕前切迹的连线,以及由外侧沟末端至上述连线中点的直线。岛叶呈三角形,位于外侧沟的深部。

大脑的内部结构 包括侧脑室、白质(或髓质)和灰质。侧脑室为大脑半球的内腔,在正常情况下为窄裂,内含脑脊液。

大脑白质 白质纤维分为三类:①联络纤维,联系同侧半球的各皮质区,纤维分长短两种,短纤维连接相邻两回,如弓状纤维。长纤维连接同侧半球的不同叶,如在外侧裂深面,岛叶周围的上纵束连接额、顶、枕、颞叶,在扣带回和海马旁回深部的扣带束等。②连合纤维,连接左右两半球的皮质区,最大的连合束为胼胝体。胼胝体成板状,盖于侧脑室前角、中央部及后角之顶,其纤维向各个方向放散到半球各部的皮质。在大脑半球正中矢状切面上可见到胼胝体的中间部,称为体,体后方续于游离的膨大部称为压部,体的前方转向腹侧称为膝部,膝部向下续于终板。比较小的连合纤维有海马连合和前连合。海马连合(或穹窿连合)联系两侧海马结构,前连合连接左右嗅球,两侧颞叶的旁海马回。③投射纤维为连接大脑皮质与脑干及脊髓的上下行纤维束,这些纤维束在大脑半球内集合成内囊,内囊是一厚的白质层,位于豆状核、尾状核与丘脑之间,内囊纤维向上成扇形,分散到大脑皮质各叶,构成辐射冠,向下则会聚于大脑脚的脚底,在半球的水平断面上,内囊呈V字形,可区分为三部,前方为额部(豆状核与尾状核之间),后方为枕部(豆状核与丘脑之间),两部会合处为内囊膝。内囊额部内有额脑桥束(额叶至脑桥核)通过;膝部内有锥体束之皮质脑干束(中央前回下分至脑神经运动核)通过;枕部内自前往后有锥体束之皮质脊髓束(中央前回中分与上分至脊髓前角)、丘脑皮质束(丘侧外侧核至中央后回或中央前回)、枕颞脑桥束、中央听束(内侧膝状体至颞横回)、中央视束(外侧膝状体至枕叶纹状区)通过;下行纤维束均经过中脑大脑脚的脚底。内囊部因动脉破裂出血而受损时则出现对侧肢体偏瘫和对侧偏身感觉丧失以及对侧视野偏盲的三偏综合征。

大脑皮质的神经元 皮质内的神经元数量极多,约有120亿—140亿,根据细胞的形态可分为三大类:锥体细胞、梭形细胞及颗粒细胞。大锥体细胞和大梭形细胞(高尔基Ⅰ型)是传出(或投射)神经元,颗粒细胞是皮质内中间神经元(高尔基Ⅱ型)。三种神经元均属多极神经元。①锥体细胞是大脑皮质特有的细胞,分布在皮质的除第Ⅰ层外的各层内。细胞体呈锥体形,尖顶朝向皮质表面,底朝向髓质方面,细胞大小不同,大锥体细胞胞体的高度约40μm,中央前回第Ⅴ层的细胞最大,胞体可高过100μm,称贝茨(Betz)细胞。锥体细胞尖顶部发出顶树突,向皮质表面行进,可达皮质第Ⅰ层,胞体两侧底角发出基树突,其走向与皮质表面平行,或上、下斜向伸展,树突上有许多小棘,与其他神经元建立突触联系。锥体细胞基底部发出轴突,主

支伸向髓质，组成投射纤维、连合纤维或联络纤维，轴突行进沿途可发出侧支或返回支，返回到皮质浅层，与其他锥体细胞的树突建立突触联系。②梭形细胞，胞体呈纺锤形，体积大小不一，由胞体的上、下端各发出一个粗大而分支的树突，分别伸入皮质的表层与深层，轴突由细胞体的中部或下部发出，进入髓质。有些大梭形细胞，位于第Ⅵ层，其轴突进入髓质组成投射纤维或连合纤维。③颗粒细胞，数量很多，分布在皮质全层，胞体较小，轴突较短，树突分支呈星形，又称星形细胞，分为水平细胞（horizontal cell）、篮状细胞（basket cell）、吊灯样细胞（chandelier cell）、双刷细胞（double bouquet cell）、神经胶质样细胞（neuroglia form cell）和上行轴突细胞（ascending axonic cell，或称 Martinotti 细胞）。颗粒细胞的轴突与锥体细胞树突或胞体形成突触，调节锥体细胞的活动，或者联络多数锥体细胞或梭形细胞同时兴奋，保证传出神经元功能的联动性。

谷氨酸是皮质神经元的兴奋性递质，大鼠体感区的锥体细胞，以及在猫猴观察到的皮质到黑质、丘脑、杏仁和红核的传出神经元都是谷氨酸能神经元，皮质的锥体细胞和颗粒细胞（属中间神经元）含有缩胆囊肽和生长抑素，缩胆囊肽常与其他递质（如单胺类递质）或神经肽（如 γ-氨基丁酸、生长抑素、P 物质）共存在神经末梢，对皮质活动起兴奋或抑制作用。γ-氨基丁酸能中间神经元在皮质的局部神经环路中起抑制作用。在大脑皮质内还存在含有血管活性肠肽、P 物质和神经肽 Y 的神经元和纤维。生长抑素、P 物质和神经肽 Y 的含量变化与老年性痴呆有关。

大脑皮质的分层 皮质的神经元胞体排列成水平的几层，因此，皮质的分层即细胞的分层。种系发生上较古老的未层次化皮质停留在三层的阶段，如原皮质（海马、齿状回）和旧皮质（梨状前区、杏仁周区），内嗅区虽具有六层结构，但不同于新皮质，属于过渡皮质。新皮质分化成六层结构。由浅到深是：Ⅰ层为分子层，约占皮质厚度 10%，含少量水平细胞和较多的水平纤维，后者来自深层锥体细胞和梭形细胞的顶树突，以及丘脑的传入纤维。Ⅱ层为外颗粒层，占皮质厚度 9%，主要由颗粒细胞和小锥体细胞组成。小锥体细胞的轴突主要终止于Ⅴ、Ⅵ层细胞，它本身又接受来自Ⅳ层细胞的轴突。Ⅲ层为外锥体（细胞）层，占皮质厚度 1/3，以中小型锥体细胞为主，还有颗粒细胞，它们的顶树突上升到第Ⅰ层，轴突少数终止在Ⅴ、Ⅵ层，大量进人髓质，组成联络、连合纤维。Ⅳ层为内颗粒层，占皮质厚度 10%，主要由颗粒细胞的胞体组成，偶有小锥体细胞。感觉皮质和视皮质的此层较发达，而运动皮质缺乏此层。丘脑的特异传入纤维进人此层，与此层神经元形成突触。Ⅴ层为内锥体（细胞）层，占皮质厚度 20%，以大型锥体细胞为主，如运动皮质的贝茨细胞，也有小锥体细胞和颗粒细胞，它们的轴突主要构成皮质的下行纤维。Ⅵ层为多形（细胞）层，占皮质厚度 20%，以梭形细胞为主，还有少量小锥体细胞和颗粒细胞，是皮质传出纤维的起始区。此层的深部逐渐移行为白质。六层结构中，表面的Ⅰ—Ⅳ层的功能是对传入的信息进行接受和处理，尤其是第Ⅳ层。丘脑的非特异性传入纤维进入皮质各层，但主要还是浅层，可终止于第Ⅰ层，并且抵达前还发出许多侧支。主要的皮质传出纤维的神经元位于深层第Ⅴ和第Ⅵ层，因此，皮质内信息处理的神经环路基本上是从皮层的表层伸向深层。

皮质的功能柱 对大脑体表感觉区皮层结构和功能的研究表明，皮质细胞的纵向柱状排列可能是皮质最基本的功能单位，称为功能柱。这种柱状结构的直径为 200—500μm，垂直贯穿整个六层，同一柱状结构内的神经元都具有同一种功能，如都对同一感受野的同一类型感觉刺激起反应，同一刺激引起柱内所有神经元的放电，潜伏期基本相同。一个功能柱对传入—传出信息的整合是从第Ⅳ层开始，并由第Ⅳ层向浅层或深层的柱内垂直扩布，最后由第Ⅴ、Ⅵ层细胞传出，第Ⅲ层细胞的水平纤维还有抑制相邻细胞柱的作用，因此一个柱发生兴奋时，相邻的柱就受到抑制。这种功能柱的功能特点也见于第二躯体感觉区皮层、视区皮层、听区皮层和运动区皮层。但是功能性柱状结构不相当于一个特定的解剖单位，Chow 和 Leiman（1970）认为功能柱可在不同时间形成或解体，因此，同一个皮质部分在不同时间可参加不同功能柱的形成。

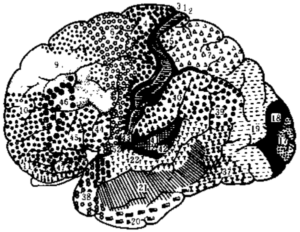
大脑皮质的功能及功能定位 大脑皮质除了管理感觉和运动以外，还有学习、记忆、思维和意识等功能。人脑的两半球功能趋于特化，如左半球的功能与语言文字有关，而右半球的功能向空间知觉特化。在两侧半球相同功能的脑区男女之间存在解剖和功能上的差异。皮层的不同部分，各层的厚薄、纤维的疏密以及各种细胞的分布状况都不同，如中央前回运动区最厚，枕叶视区最薄。根据细胞的成分，构筑的特点，结合功能与皮质损伤后的症状，把大脑皮质分成若干功能区，虽有多种分类方法，但以布劳德曼（Brodmann）的 52 区分类法最为常用（表 1，图）。

一般感觉（除嗅觉外）、视觉、听觉、运动、语言等功能在皮质相应的投射区域内各有一个核心部分，称中心区或中枢。躯体运动的中心区在中央前回（4 区），躯体感觉的中心区在中央后回（1、2、3 区），皮质的其他区域也分散有类似功能，刺激 1、2、3 区也产生少量运动。中心区周围的皮质称边周区（表 2），各边周区之间互相重叠联络的区域称联合区。来自感受器经特异传导径路传入的信息分别传至相应的中心区，再从中心区到边周区，最后投射至联合区。中心区只产生性质明确、简单而原始的感觉，例如刺激躯体感觉的中心区，受试者会感到皮肤刺痛或皮肤受到触压；刺激视

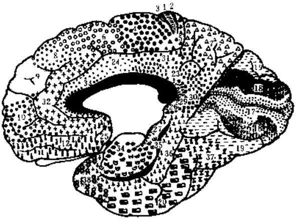
表1 布劳德曼的大脑皮质分区

脑区	布劳德曼分区
额叶	
中央前回	4区和6区后部
额上回	6区前部、8区、9区、10区、12区一部分
额中回	46区
额下回	47区、44区(盖部)、45区(三角部)
眶回	11区、12区一部分
顶叶	
中央后回	3区(在中央沟内)、1区(中央后回顶部)、2区(中央后回后缘)、43区(中央后回下部)
顶上叶	5区、7区
缘上回	40区
角回	39区
颞叶	
颞上回	22区
颞横回	41区(在深部)、42区(在浅部)
颞极	38区
颞中回	21区
颞下回	20区、37区
梭状回	36区
枕叶	
距状沟两旁	17区
	18区(在17区外周)
	19区(在18区外周)
边缘叶	
扣带回	24区、31区、23区、32区、33区
胼胝体下回	25区
穹窿回峡	26区(紧贴压部)、29区、30区
海马旁回钩	34区
海马旁回前部	28区
海马旁回后部	27区
侧付沟处	35区

觉中心区会觉得见到闪光或某种颜色;刺激听觉中心区会觉得听到某种简单的声音等。但不能完成对客观事物的认识和理解,例如不能认识物象,不能理解语音,即不能实现智力活动,要实现这些智力功能,必须有边周区的共同作用,即对物象的认识需要视觉中心区和视觉边周区的共同作用。感觉边周区与感觉中心区(中枢)不同,外周感受区在边周区没有对应的、精确的功能定位,边周区的功能是对传入信息进行较高水平的整合,把简单的感觉加工成复杂的概念,如型式,形状,音调的分辨。中心区遭到破坏,有关的感觉会受到严重影响甚至完全丧失,边周区受损伤则大大影响对有关感觉的辨别力。联合区对各种感觉信息进行更复杂高级的整合,具有实现高级智力活动的功能。除了表2列出的感觉、运动代表区外,还有语言代表区,与语言(包括文字)有关的皮质代表区位于联合区,受损伤时会出现对语言的理解、运用和表达能力的障碍,称为失语症。失语症只是在占优势的半球(90%以上的人是左侧半球)的语言中枢受损时才会出现。语言功能的左侧半球优势是后天逐渐形成的,10—12岁时逐步建立,所以儿童在10—12岁以前损伤左侧半球,尚有可能由右侧大脑皮质完成语言功能,使语言功能得到恢复。皮质的前庭代表区可能位于颞上回听区的前方(22区),颞叶癫痫先兆感觉发生时可有眩晕的感觉。应该指出,某一中枢损伤后,损伤的功能可以由其他区域代偿,因此,大脑皮质功能定位是相对的,比较简单的。对一些复杂的,种系发生上出现较晚的皮质功能,如思维就难以确切的定位。



(1)



(2)

布劳德曼分区

(1) 外侧面 (2) 内侧面

联合区,或称联络皮质(association cortex),在分区上有两种概念,一是指感觉联络皮质和运动联络皮质,即边周区。另一种认为真正的联络皮质,不与单独感觉有关,而进行各种感觉、运动和动机(motivation)信息

的整合，行使高度复杂的非感觉型的智能活动。它包括三个区域：①顶颞枕区，或称感觉旁联合区，位于顶、颞、枕叶的交界区域，相当于布劳德曼分区的39、40以及19、21、22、37区，联系躯体、视、听感觉区。②前额皮质，位于额叶背侧和外侧面的头端部分，或6区的头端，与认知和运动顺序的安排等功能有关。③边缘皮质，相当于23、24、38、28和11区，与记忆、情绪和动机等功能有关。

表2 大脑皮质功能区的中心区和边周区

功能名称	中心区（初级感觉或运动皮层）		边周区（次级或三级感觉或运动皮层）	
	脑区	布劳德曼分区	脑区	布劳德曼分区
躯体感觉	顶叶中央后回及中央旁小叶后部	1、2、3区	顶叶中央后回后缘	2区
			顶叶顶上叶	5区、7区
视觉	枕叶距状裂	17区	枕叶距状沟两旁	18区、19区
			颞中、颞下区皮层	21区、20区
			顶叶顶上小叶	7区
听觉	颞叶颞横回	41区、42区	颞叶颞上回	22区
味觉	中央后回的下端	43区		
运动	额叶中央前回	4区	额叶中央前回的头端（运动前区）	6区

额叶

额叶(frontal lobe)位于中央沟之前，外侧沟之上，约占半球表面的1/3，分上外侧面、下面和内侧面。上外侧面有中央前回，额上、额中、额下回，下面为眶面。半球内侧面有额内侧回和中央旁小叶的前部。功能上，一般把额叶分成运动区和前额皮质。运动区包括：①初级运动区，或称第一躯体运动区，相当于布劳德曼4区，位于中央沟前壁、中央前回一部分和旁中央小叶前部。初级运动区参与运动的执行。②运动前区(premotor cortex)，位于初级运动区前方，布劳德曼6区的外侧部分。③辅助运动区(supplementary motor area)也包括在布劳德曼6区之内，位于半球内侧面旁中央小叶前方，是半球外侧面运动前区在半球内侧面的延伸。运动前区和辅助运动区在策划运动的计划和协调运动中起重要的作用。④第二躯体运动区，位于中央前回下方的岛盖皮质，一直延续到岛叶(脑岛)。此外，眼运动区位于额中回后部，相当于布劳德曼8、9区下部。运动性语言中枢位于额下回后部、布劳德曼44、45区，又称Broca's区。书写中枢位于额中回后部的布劳德曼8、9区，又称Exner区。前额皮质是运动区之前的额叶其余部分，包括布劳德曼9、10、32、44、45、46、47区及眶回的11、12、区(11、12区属边缘皮质)。前额皮质与高级智能活动有关。

纤维联系 运动区的传出纤维：①锥体系，60%的纤维起自中央前回、额上回后部的4、6区，而其余的纤维起自顶叶的中央后回3、1、2区和顶上叶5、7区，分为皮质脊髓束和皮质核(脑干)束。皮质脊髓束约有一百万条直径大小不一的纤维，仅3万条有髓粗纤维(11—22μm)起自4区第Ⅴ层贝茨细胞，传导速度可达60—70m/s，与只支配四肢肌肉的前角α运动神经元形成单突触联系，发动肌肉进行快速、选择性的收缩，与四肢的技巧性运动，尤其是远端的精细动作有关。大多数皮质脊髓束纤维起自第Ⅲ、Ⅴ层的锥体细胞，纤维细(1—4μm)，传导速度较慢(1—2.5m/s)，在脊髓经一个以上的中间神经元中继后终于前角α、γ运动神经元，前者的兴奋引起躯干、四肢骨骼肌的收缩，后者的兴奋作用于梭内肌纤维，使肌肉缩短时，肌梭仍保持对肌肉长度变化的敏感性，以配合α运动神经元的活动。皮质脊髓束的纤维还通过脊髓中间神经元的介导，调节协同肌和拮抗肌的活动。皮质核束主要起自中央前回的头面运动区，直接或经网状结构中继后止于同侧或对侧的脑神经运动核，一部分面神经核和舌下神经核只接受对侧皮质核束纤维的支配，副神经核接受同侧皮质核束纤维，其余的脑神经运动核接受双侧的纤维。所以一侧锥体系受损时，产生对侧肢体、对侧面下部(眼裂以下)表情肌和舌肌的上运动神经元瘫痪。锥体束下行经过脑干时，还有侧支加入锥体外系，皮质核束纤维也可终止在感觉中继核，对感觉的传入起兴奋或抑制作用。②锥体外系，指锥体系以外的下行运动通路，它们起自全部大脑皮质，但主要是额叶、顶叶的运动区和感觉区。由中小型锥体细胞发出较短的轴突，终止在纹状体、丘脑、底丘脑、红核、黑质、脑干网状结构等处，一部分下行纤维通过一次以上神经元的中继，经网状脊髓束、红核脊髓束、顶盖脊髓束、前庭脊髓束等止于前角中间神经元，换元后再终于α、γ运动神经元，主要作用于γ运动神经元，调节肌紧张，维持姿势，协调肌群活动。纹状体、黑质、脑干网状结构发出的上行纤维又返回皮质，构成反馈环路，主要有：皮质—纹状体—皮质的负反馈环路：从皮质运动区、感觉区和联合区发出皮质纹状体纤维→尾状核、壳核→苍白球→丘脑腹外侧核→皮质运动区。从皮质发出的兴奋性冲动经此环路抑制皮质运动区的活动。另一个环路

从皮质发出的锥体系或锥体外系到达脊髓，再从脊髓→脑干网状结构→丘脑板内核群→大脑皮质广泛区域，维持皮质的觉醒状态。小脑对运动皮质功能的调节，调节环路起自前额4、6区，经皮质核束→脑桥核→脑桥小脑束→小脑皮质及齿状核→丘脑(腹外侧核、腹前核、板内核)→皮质感觉运动区。小脑通过分析，比较来自大脑皮质的指令和周围感受器(经脊髓与小脑的联系纤维)传入的反映运动状态的信息，将运动的误差再返回皮质以纠正皮质发出的运动"指令"，或者小脑整合皮质和脊髓传入的冲动再返回皮质，使运动区发出准确、合适的"指令"，调整运动的速度和范围。运动区受损可产生额叶性共济失调。单侧额叶病变可使对侧下肢活动笨拙，双侧额叶受损，患者步态摇晃蹒跚，但不如小脑损害严重。

运动区的传入纤维来自丘脑腹前核、腹外侧核和腹后核，腹外侧核接受小脑、苍白球、黑质的传入纤维，此核自内向外的神经元分别联系中央前回的面、上肢和下肢区。有人认为初级运动区和运动前区接受小脑经丘脑换元后的传入纤维，而辅助运动区接受苍白球、黑质经丘脑腹外侧核传入的纤维。丘脑腹后核接受后索、脊丘束上行纤维，传导肌腱、腱器官的本体感觉，也传导皮肤的痛温觉。腹后核的传出纤维主要投射至中央后回，但也有纤维至中央前回，因此运动区传出的冲动引起肌肉收缩，因肌肉收缩而兴奋的外周感受器的传入冲动经后索、脊髓丘脑束到达丘脑腹后核，从腹后核直接地或经感觉皮质间接地传入运动区，这个环路在随意运动中起重要作用，切断后索或破坏感觉皮质都能引起运动障碍。

前额皮质的传入、传出纤维有：①丘脑背内侧核与前额皮质的双向联系。背内侧核会聚和整合躯体感觉和内脏感觉，冲动再传入前额皮质，引起意识，影响情绪。②边缘系统的下丘脑、杏仁核、海马与前额皮质有双向纤维联系，投射纤维有单胺类、胆碱能纤维，因此前额皮质被认为是边缘系统的一部分。此外，前额皮质有纤维投射到运动前区，前额皮质和运动前区都接受感觉旁联合皮质的纤维投射，后者再与躯体感觉区相联系，因此，感觉的传入和边缘皮质传入(情绪活动)都可以影响运动的实施。

额叶的功能 主要有发动、协调随意运动、语言的表达和情感、智能活动。

(1) 躯体运动：刺激各运动区都能引起运动，但初级运动区的刺激阈值最低。初级运动区皮质较厚，缺少Ⅳ内颗粒层，而Ⅴ层特别厚，内含巨型锥体细胞(即贝茨细胞)，与腕和手指的精细活动密切有关。初级运动皮质支配躯体肌肉有较精确的功能定位，一定部位皮质的刺激引起一定肌肉的收缩。身体各部在运动区内定位安排犹如倒置人形，而头面部内部的安排仍是正立的。功能代表区在皮质所占的大小与运动的精细复杂程度有关，所以手所占的区域几乎与下肢的代表区域大小相等。现在认为躯体在初级运动皮质中的代表区除了较集中地分为面、上肢和下肢的代表区外，也可以分散地分布。在初级运动区，引起一块肌肉收缩的刺激点集中在一个与皮质表面垂直的区域内，称为皮质运动柱，各肌肉的运动柱相互重叠，所以刺激一个运动柱可以引起几块肌肉同时收缩，如果调整刺激强度也可引起一块肌肉收缩。电生理的资料表明此区的神经元活动与运动的发起，肌肉肌力的产生有关，可能还参与控制运动的速度和方向。中央前回病变可引起对侧单瘫或不完全性偏瘫，先是短暂的软瘫，几天后转为硬瘫，但程度不严重，随着未损皮质的代偿，除指(趾)端小肌肉的技巧性运动外，其余的运动功能可逐渐恢复。瘫痪侧肌张力和深反射的增强不如内囊病变严重，因为内囊病变尚损伤集中下行的锥体外系纤维。额叶肿瘤时，因肿瘤的压迫或血供的阻断，运动区受刺激可出现对侧局灶性癫痫(Jackson运动性癫痫)，抽搐起始的部位往往提示肿瘤生长的部位。运动前区无贝茨细胞，细胞构筑类似初级运动区(4区)，运动前区有纤维与4区联系，刺激运动前区可产生类似刺激4区的运动反应。切除4区或离断与4区的联系后，刺激运动前区仍可引起幅度较大的姿势运动，表明运动前区有自己特有的传出途径。它有大量的传出纤维到达脑干发出腹内侧下行通路(特别是网状脊髓束)的核团，也有纤维投射至脊髓，支配躯干中轴和近侧肌肉。此外，它也接受后顶叶联络皮质的传入。因此，运动前区可以控制手臂指向目标的肢体近侧肌肉运动。在猴的实验证明该区的神经元活动参与运动的准备。辅助运动区产生的躯体运动主要与维持姿势有关，刺激人的辅助运动区可引起运动的欲望或运动将发生的感觉，因此与运动的意向或运动的准备也有关。损毁猴的一侧辅助运动区后，双手配合运动的能力受到损害。此区的传出纤维可能也加入锥体束，并有纤维直接投射到脊髓。刺激辅助运动区还可以引起瞳孔扩大、心跳加快和发音等反应。运动前区和辅助运动区都在6区范围内，额中回后部(6区)肿瘤患者可以发生失用症，此时虽无随意运动肌肉的瘫痪，但不能完成技巧性动作如穿针线或打字等，表明6区在完成需要有次序地收缩肌肉的复杂运动中起着重要的作用。第二躯体运动区也有双侧上下肢代表区，它发出的纤维加入锥体束。

(2) 两眼联合运动：眼运动区管理两眼向同侧凝视。如果一侧眼运动区受脑血管疾病侵犯而受损，两眼同向偏斜至病灶侧。由于此区与头部的运动中枢相邻，刺激该区可出现头和双眼转向对侧，如破坏此区，则头和双眼转向患侧。

(3) 语言功能：运动性语言中枢邻近中央前回下部唇舌和咽喉肌的运动代表区。语言中枢常位于优势

半球，多半在左半球，损伤该侧语言中枢后出现运动性失语症，此时与发音有关的唇、舌、咽喉肌并不瘫痪，但却丧失了说话能力，说话含糊不清，对语言的理解能力是正常的。语言中枢的功能尚有赖于皮质与丘脑的联系，优势侧丘脑损伤或丘脑肿瘤的病人也有严重失语症。

(4) 书写功能：书写中枢在眼运动中枢的后上方，紧靠中央前回管理手肌运动的代表区。书写时头眼要随写字而移动，而写字又必须有上肢，特别是手的配合。若此中枢受损则产生失写症。失写症患者虽无瘫痪，但不能进行书写动作。

(5) 前额皮质的功能：前额皮质属于联络皮质，刺激该区不能诱发运动反应，但在额叶损伤时涉及认知、情绪和运动反应等功能的缺陷。眶回皮质与情绪反应有关，损毁此区可以降低动物的攻击、情绪反应。曾经用前额叶切除术或白质切除术切断背内侧核与前额皮质的联系治疗精神病和严重的焦虑状态，术后患者出现情绪不稳，人格改变，抽象思维能力降低。用该手术治疗恶痛，术后病人对疼痛的忍受能力增加。损伤额叶的动物不能完成各种延迟的学习反应；经过学习的一项作业，在延搁一段时间后，又无法作出正确的反应，这种反应牵涉到许多认知功能，如鉴别能力、短期记忆和运动计划的实施等，可能与前额皮质多巴胺递质耗竭有关。前额皮质还涉及运动计划的实施，当额叶受损时，病人很难依据感觉信息改变自己的行为，常常刻板地重复已经开始的动作。此外，还有词汇命名困难，自发运动减少等功能障碍。

颞叶

颞叶(temporal lobe)位于大脑半球外侧沟下方，顶枕沟和枕前切迹连线的前方。外侧面有颞上、颞中、颞下回，颞上回的一部分位于外侧沟底，在沟底上，颞上回后端有两个横行脑回，称颞横回，或 Heschl 回。颞叶的底面有枕颞回、旁海马回。枕颞内侧回又称梭状回，枕颞外侧回是颞下回转至底面的部分。颞叶在功能上，分为听觉皮质和非听觉皮质，听觉皮质位于颞横回(相当于布劳德曼 41、42 区)和颞上回的 22 区。非听觉皮质包括颞中、颞下回、枕颞外侧回(属 21、20 区，分别称为颞中区、颞下区)、枕颞内侧回(大部分属 36 区)、颞极(38 区)、颞叶外侧面和底面的后部(37 区)以及枕颞内侧回与旁海马回之间的嗅周区(35 区)。其中，35、36、38 区为边缘皮质，旁海马回属边缘叶，20、21、37 区为感觉联络皮质。颞叶的功能主要是听觉，以及语言、认知和记忆等。

纤维联系 位于颞横回前部的 41 区是初级听区，或听接受区，次级听区或听觉的联络皮质为 42 区、22 区。内侧膝状体的听辐射(或称膝颞纤维)投射到同侧 41 区，少量纤维投射到 42 区，42 区又借联络纤维与 41、22 区联系，两侧半球的 41 区通过胼胝体又相互联系。听觉皮质接受两侧耳蜗神经核的传入，声音的传入在皮质上有音频定位，传导低频和高频冲动的纤维分别投射到 41 区的前外侧区和后内侧区，所以低音位于前外侧区，高音位于后内侧区。听觉皮质的传出纤维与传入纤维伴行，经内侧膝状体、脑干核团，终于耳蜗，对声音的传入起加强或抑制噪音的作用，并建立各种反射联系，如高频声音刺激内耳时，反射性引起中耳肌肉收缩以限制鼓膜和听小骨的振动，减少中耳对声波的传导。听觉皮质与颞叶的语言中枢(21 区)、额叶的语言中枢(44、45 区)和额叶的眼运动区(8 区)、枕叶 18、19 区有纤维联系。

颞叶的功能 (1) 听觉功能：初级听区感受定位不明确的简单声响，如铃声或嗡嗡声，次级听区可以将简单的声音整合成复杂的体验，如将声音理解成语言的过程也在优势侧半球的此区中进行。损伤一侧 41、42 区使两耳听力降低，但因内侧膝状体主要接受对侧听感受器的冲动，所以以对侧听力受损较重，并引起对侧耳声源空间定位障碍，不易判断声音的远近和方向。双侧听觉皮质损伤往往导致双耳耳聋。

(2) 语言功能：颞叶的韦克尼区(Wernicke 区)，又称听感觉性语言区，与语言的感觉功能有关，它位于优势侧半球的 21、22 区，延伸到顶叶顶下区的缘上回(40 区)和角回(39 区)。韦尼克区与听(41、42 区)、视(18、19 区)和躯体感觉的有关皮质有纤维联系，并通过弓状束等与额叶的运动性语言中枢(44、45 区)相联系。语言的声音经优势半球的初级听觉皮质输入同侧韦尼克区，文字信息经枕叶视皮质输入，韦尼克区对输入的口语、文字信息进行分析、综合加以储存，或通过联络纤维(主要是弓状束和枕额束)输入额叶的运动性语言中枢，后者输出的语言运动信息，通过与额叶中央前回(4、6 区)联系，构成口语或笔语的动作。韦尼克区因大脑中动脉后段或大脑后动脉分支的闭塞，颞顶叶肿瘤等原因受损害时产生感觉性失语症，患者的听觉和视觉正常，但不能理解别人语言的意义，运用语言的能力也有缺陷，常答非所问，多言饶舌，语无伦次。缘上回及邻近的弓状束经过的白质、听觉皮质、岛叶皮质受损可引起传导性失语。优势侧半球的 37 区或 21 区等颞枕交界区受损还常出现命名性失语，患者只能描述某一物品的特征或用途，但“想不起”该物的名称。

(3) 认知和记忆功能：刺激人的颞叶外侧面可以产生视或听的幻觉或错觉。例如刺激任何一侧的颞上回可以引起幻听，刺激非优势侧半球的颞叶引起幻视，听或视的幻觉常是病人熟悉的以往经验的重现。颞叶病损时在听力保存的情况下可出现错听；声音可比正常变大或变小，音调与音色亦可改变。颞叶肿瘤或颞叶癫痫病人也可有幻听、幻视，钩回发作时可出现梦境

状态。根据单侧颞叶切除的结果表明，优势侧半球的颞叶联络皮质与词语记忆、语言功能有关，韦尼克区即位于此区。非优势侧的颞叶涉及视觉信息的记忆，该侧颞叶受损，患者对几何图形的记忆可以不受影响，但对不规则的线形图(如脸貌)的记忆十分困难。损毁猴的20、21区(视觉的联络皮质)可引起视觉性辨别学习和记忆的障碍，人的颞叶切除后可产生视觉性精神盲。

(4) 控制内脏和躯体运动及其他功能：刺激38区可引起内脏反应，如血压升高、呼吸抑制。刺激人的颞叶非听觉皮质引起面部运动。前庭区位于人的听觉皮质之前的颞上回，该区皮质细胞可被对侧前庭神经传入的冲动所兴奋，所以颞叶病变时可有眩晕发作。刺激颞叶边缘皮质可改变情绪反应，颞叶癫痫患者也常有较强烈的情绪反应，并构成所谓"颞叶人格"。

顶叶

顶叶(parietal lobe)前界为大脑半球外侧面的中央沟，后界以顶枕线与枕叶分界，下界以外侧沟和顶枕线中点的连线与颞叶分界。顶叶可分为中央后区、顶上区和顶下区，它们在细胞构筑、纤维联系和功能上都不相同，后两区属于联络皮质。中央后区包括中央后回和旁中央小叶后部(相当于布劳德曼3、1、2、43区)，中央后区是浅深感觉的投射中枢，43区是味觉区，位于中央后回下部。顶上区指顶上小叶、旁中央小叶后半和楔前叶(相当于5、7区)，整合触压觉和本体感觉，形成实体觉，并通过感觉传入调整肢体的运动。顶下区位于顶下小叶，包括角回和缘上回(39、40区)，优势半球侧(多数是左侧)顶下区是语言功能区。

纤维联系 中央后区第一躯体感觉区(3、1、2区)的传入纤维来自丘脑腹后内、外侧核，接受三叉丘脑束、脊髓丘脑系和内侧丘系传导的皮肤感觉和本体感觉冲动的传入。第二躯体感觉区位于中央后回下方的岛盖皮质，第二躯体运动区的后方，接受丘脑后区的纤维投射，丘脑后区有脊髓丘脑束的终止。中央后回的传出纤维参与组成下列几种纤维束：锥体束、皮质纹状体纤维(属锥体外系)、皮质到丘脑的纤维、皮质脑桥束和皮质网状纤维。锥体束中的40%纤维起自中央后回，其中的皮质脑干束可终止于薄束核、楔束核、三叉神经感觉诸核和孤束核。中央后回到丘脑的纤维投射至同侧腹后内、外侧核，所以中央后回的传出纤维可终止于感觉传入的中继核，因此，皮质的下行冲动可影响感觉信息的传入，目前熟知的是下行抑制性影响。同侧第一、第二躯体感觉区之间，以及两侧躯体感觉区之间都有纤维相互联系。额叶运动皮质(4、6区和辅助运动区)与同侧躯体感觉区的纤维联系，使运动区能得到感觉信息的传入。

顶上区的传入纤维来自第一、第二躯体感觉区、枕叶的18、19区和额叶的眼运动区的联络纤维，以及丘脑的外侧背核、外侧后核的投射纤维。外侧背核和外侧后核接受丘脑腹外侧核群的投射。前庭核群的皮质投射纤维可能通过丘脑腹外侧核、腹后核的中继与顶上区联系。顶下区与丘脑枕及其他丘脑联络核团有往返纤维联系，躯体感觉区通过5区到7区，7区与运动区、顶下区有纤维联系，顶下区又位于听区和视区之间，因此，它可能是不同感觉传递、整合的区域。顶上、下区的传出纤维可以到达脑桥核，5区的传出纤维加入锥体束。

顶叶的功能 顶叶具有感觉、运动、语言等功能。

(1) 中央后区和顶上区的感觉功能：第一躯体感觉区3区主要接受丘脑腹后核传递的皮肤浅感觉，2区主要接受本体感觉。感觉信息经中央后区整合并与以往的感觉经验比较后，形成精细的触觉分辨觉和位置觉、运动觉，并有准确的感觉定位。感觉皮质神经元的功能柱垂直于皮质表面排列，一个柱内的神经元(多至大约10^5)只能被一种类型的感受器所兴奋，它们的外周感受野相互重叠或紧密毗邻，因此不同种类的皮肤感觉分别由不同的功能柱所感受。刺激清醒病人的中央后回可引起对侧身体相应部位的麻木或触电感，或者有身体某个部位在运动的感觉，极少有疼痛感。身体及头面部感觉在中央后回的投射按一定顺序排列，犹如倒置的人形，但头面各部分的排列仍然是正置的。下肢躯干的感觉代表区位于中央后回的上部和旁中央小叶的后部，中部是上肢的感觉代表区，下部是头面部的感觉代表区。身体各部在感觉区投射的范围大小不取决于该部面积的大小，而是与该部分感觉的敏感度有关，例如手指和舌的感受器最密集，投射范围也最广，面部的浅感觉可能传向两侧的中央后回，面四肢和躯干的浅深感觉只传向对侧。中央后回因肿瘤、外伤、血管意外等原因损伤后，病人能够感受痛、温度和粗触觉，但深部感觉消失，两点识别的精细觉丧失，同时还失去了辨别不同刺激强度的能力，这表明痛温觉和粗触觉可能在丘脑平面就能感受。第二躯体感觉区接受全身体表感觉的投射也有定位安排，但这种安排属于正立而不倒置，人的此区尚未证实有面、口、喉的代表区。刺激第二躯体感觉区在双侧上下肢产生麻木感或瘫痪感，但以对侧为主。此区仅对感觉作粗糙的分析，切除后并不产生显著的感觉障碍。有人认为第二躯体感觉区与痛觉有关，痛觉上传的旧脊丘束到达丘脑内侧部位后，一部分纤维投射到此区。内脏感觉区与躯体感觉的投射区域相重叠，如盆神经的传入可投射至下肢体表感觉投射区。此外，辅助运动区，边缘系统的皮质部和岛叶也有内脏感觉投射区。味觉的皮层投射区位于岛叶和43区，后者相当于面部躯体感觉区的下方。顶上区是躯体感觉的次级皮质，能将初级躯体感觉区传入的简单感觉进一步分析、整合成复合

感觉。此区损伤的病人出现皮质性感觉障碍；对皮肤上刺激的位置不能定位，刺激的强弱不能辨别，以及实体觉的缺失；病人尽管感觉存在，但不能通过触摸来识别立体的实物（触觉失认症）。

(2) 顶下区的躯体、空间辨别觉和运动功能：顶下区能感知自身及身体各部分的位置（体象 body image）及物体在空间的位置。非优势侧顶下区损伤（多数在右侧）的病人不能感知左侧躯体的感觉刺激和左侧的视觉信息，此时躯体感觉其实并不缺失，所以这种现象称为“忽略”（neglect）。空间位置的判断也发生错误。表现为：①左侧半身失认症，患者否认左侧肢体是自己的，并且对左侧肢体不加理会，如不穿左侧衣袜，不洗左半颜面。②空间失认症，患者对视野左侧的一半空间忽视或不给予注意，如忽视书页上左边的字，画像时忽视左半部的细节，不能绘制立体图形等。优势侧（左侧）顶下叶及顶、颞、枕交界区损伤出现左右分辨不清，手指辨认不能，书写困难及计算不能（Gerstmann 综合征），失写失算是因为患者不能确认字码或词的正确序位，所以不能正确的运算和书写。猴的顶叶 5，7 区，人类可能还包括顶下区 39、40 区，可以找到一些神经元，对视觉刺激或在视觉指导下进行有目的的运动时放电，在猴的眼球运动朝向感兴趣的目标并用手去拿到它时（如食物）放电率最高，这些神经元的放电可能为运动区发起一项感兴趣的或有意义的运动提供一种信息或指令。猴的后顶叶（5，7 区）损伤后，动物不能利用周围环境的复杂的感觉信息产生正确的运动，这些症状类似人损伤额叶运动前区或优势侧顶下区引起的失用症（apraxia）。

(3) 顶下区的语言功能：优势侧半球顶下区的 39 区参加组成韦尼克语言中枢（Wernicke 区），该区损伤产生感觉性失语症（见“颞叶”条）。优势半球的 39 区又是视觉性语言中枢（阅读中枢），它靠近视觉中枢，因为阅读要依赖视觉。此区受损时，视觉没有障碍，但病人不能阅读书报，不理解曾经认识的文字的含义，称文字盲或失读症。

枕叶

枕叶（occipital lobe）位于大脑半球后部，略呈三角形，在半球的外侧面以顶枕沟与枕前切迹的连线作为前界。枕叶大部分位于内侧面，通过顶枕沟与顶叶分开，底面的前界可以枕前切迹至胼胝体压部下方的连线与颞叶分界。枕叶表面的沟裂主要有：外侧面的月状沟，内侧面的距状沟以及下方的侧副沟，后段侧副沟与距状沟之间为舌回，距状沟与顶枕沟之间为楔叶。枕叶是视觉的高级中枢，初级视皮质（17 区）位于距状沟上、下缘，又称纹状区。18 区位于 17 区的上、下方，18 与 17 区之间的区域为 19 区，18、19 区又称视觉联络皮质。

纤维联系 视网膜的传入纤维经外侧膝状体核的中继后形成视放射，投射至视皮质，一侧视皮质接受同侧的颞侧视网膜和对侧的鼻侧视网膜的传入纤维，因此，视野左或右侧半分别投射至右或左半球视皮质。并且，视放射的纤维也有定位的排列，视网膜上半部纤维投射到距状沟的上缘，下半部投射至下缘。视网膜中央的黄斑区的纤维投射到 17 区的后 1/3 处，视网膜外周部纤维投射到 17 区的前 2/3 部分。17 区有纤维投射至 18、19 区，进而又至颞中、下回的 20、21 区。此外，17、18 区又有纤维投射至额上沟后缘，因此，额叶的上述区域与视觉也有关。17、18、19 区与其他皮质区和皮质下核团（外侧膝状体、上丘、丘脑枕和顶盖前区）有广泛纤维联系。

枕叶的功能 17 区又称第一视区，分辨光和视觉形象，识别物体的形状以及不同部分的明暗。电刺激该区可产生幻视，主诉见到火花或闪光，此区损伤引起双眼视野对侧同向性偏盲。18、19 区分别又称第二视区和第三视区，感知和整合视觉信息，损伤该两区可产生视失识症，患者虽然不盲，却不认识过去熟悉的事物和环境，因此认为 18、19 区可以将现在与过去的视觉经验相结合，以认识其所见，并判断其意义。

边缘系统

边缘系统（limbic system）是指大脑半球内侧面位于胼胝体环周的较古老皮质及一些皮质下结构，构通皮质（主要是联络皮质）与下丘脑之间的联系。边缘系统曾因与嗅觉有关而名嗅脑，其实其中只有一小部分结构与嗅觉有关。它是情绪感觉的重要区域，参与内脏活动、进食行为和性行为的调节，维持机体的自身保存和种族延续。它也参与动机、认知、记忆、运动等功能。

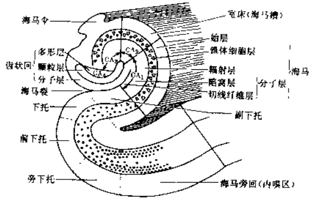
边缘系统的组成 边缘系统分为边缘前脑与边缘中脑两大部分。边缘前脑包括边缘叶及结构、功能上与之密切相关的皮质与皮质下结构。边缘叶分为内、外两环，内环结构有海马、齿状回、束状回、胼胝体上回（灰被）、胼胝体下回（终板旁回）、旁嗅区和斜角带，它们在系统发生上属原皮质、旧皮质，细胞构筑只分三层。外环包括扣带回、旁海马回、海马回钩以及穹窿峡，在发生上属于过渡皮质，细胞构筑接近新皮层的六层。另一些皮质区：额叶眶回、岛叶、颞极和皮质下结构如杏仁核群、隔核、视前区、丘脑上部、下丘脑、丘脑前核、丘脑背内侧核的一部分与边缘叶合称边缘前脑。1958 年 Nauta 提出中脑旁正中被盖区（包括中央上核、被盖背核、被盖腹核、脚间核）、中脑中央灰质与边缘前脑的一些结构如海马、杏仁核群、隔核、下丘脑都有上下纤维联系，构成一个边缘中脑环路，因此，中脑被盖

的这部分称为边缘中脑区。

主要核团及纤维联系

杏仁核群 位于颞叶海马回钩深面，侧脑室下角尖的前方，部分形成侧脑室下角尖的内侧壁与背侧壁，尾侧与尾状核相连接。杏仁核群主要分为皮质内侧核群及基底外侧核群。皮质内侧核群位于杏仁背内侧分，包括内侧杏仁核、皮质杏仁核(表面皮质称杏周皮质或半月回)、外侧嗅束核及中央核。基底外侧核群包括外侧杏仁核、基底杏仁核和副基底杏仁核。嗅觉纤维终止于除中央核以外的皮质内侧核群，而基底外侧核群间接接受经前梨区皮质(指外侧嗅回和环周回)中继后发出的嗅觉纤维。多种非嗅觉感觉纤维可以传入基底外侧核群和中央核。蓝斑的去甲肾上腺素能纤维、延髓的肾上腺素能纤维、中脑黑质及脚间核周围A_{10}的多巴胺能纤维，以及中缝核群的5－羟色胺能纤维都投射至杏仁核群。杏仁核群的传出纤维主要是起自皮质内侧核群的终纹和起自基底外侧核群的杏仁腹侧传出纤维，终止于隔核、视前区、下丘脑的腹内侧核、丘脑的背内侧核。杏仁核群与下丘脑、脑干和皮质有双向纤维联系，这与它的内分泌、自主神经和运动功能有关。

海马结构与海马 海马结构包括海马、齿状回、束状回和胼胝体上回，后者指覆盖在胼胝体上面的灰质。海马呈弓状隆起于侧脑室下角的底和内侧壁，后端移行于束状回。齿状回是一狭条皮质，位于海马的内侧，海马裂与海马伞之间，向后也与束状回相连。束状回向前上与胼胝体上回相续，胼胝体上回内埋有纵纹。



海马的皮质分层与分区

Lorento de No'把海马分成CA_1、CA_2、CA_3、CA_4四个扇形区，CA_1与下托连接，CA_4区为海马过渡到齿状回的移行地带(见图)，海马的主要传入纤维来自旁海马回的内嗅区(相当于布劳德曼28区)，内嗅区接受嗅觉以及来自颞叶、前额皮质的各种信息，经室床通路和穿通路纤维传入海马。室床通路止于下托和CA_1区的锥体细胞，穿通路纤维与齿状回颗粒细胞形成突触，颗粒细胞的轴突(又称苔状纤维)投射到CA_3区，CA_3区锥体细胞发出的Schaffer侧支至CA_1区，颗粒细胞、CA_3、CA_1区的锥体细胞之间构成三突触通路。传入纤维还有隔内侧核的胆碱能纤维(穹窿的传入纤维)，蓝斑的儿茶酚胺能纤维，中缝核群的5－羟色胺能纤维，以及杏仁核群和对侧海马的纤维。海马的传出纤维有CA_3、CA_1区的投射纤维和穹窿，穹窿主要由下托区传出纤维组成，终止在隔外侧核、扣带回、丘脑、下丘脑、中脑中央灰质。

隔区 指大脑半球内侧面终板和前连合前方的区域，包括胼胝体上回和旁嗅区的皮质部分，隔区的皮质下核分为隔内侧核与隔外侧核。隔内侧核与斜角带核相连续，接受杏仁核群、中脑旁正中被盖区及下丘脑的纤维传入。发自海马的纤维终于隔外侧核。脑干的儿茶酚胺能神经元有大量纤维投射到隔区，包括蓝斑、延髓、脑桥的去甲肾上腺素能、肾上腺素能纤维，中脑、间脑的多巴胺能纤维和中缝核的5－羟色胺能纤维。隔核的传出纤维通过穹窿或内侧前脑束返回海马、下丘脑外侧区，以及丘脑、扣带回、杏仁核群、缰核及中脑。其中隔内侧核、斜角带核至海马和内嗅区是γ－氨基丁酸能通路。

扣带回 位于大脑半球内侧面，胼胝体上面，胼胝体沟与扣带沟之间，它向后与海马旁回相连接，它的前端和新皮质相延续。扣带回包括布劳德曼的32、24和23区，与丘脑前核群、海马、隔核和部分新皮质区域(如顶叶或前额叶的联络皮质)有双向纤维联系，中脑的多巴胺能纤维投射至前扣带皮质、额叶和内嗅皮质，扣带回传出纤维终止于杏仁核群、尾壳核、顶盖前区、上丘和中脑。经过扣带回的扣带束连接扣带回与旁海马回，额、顶、枕叶的新皮质，扣带束内含有5－羟色胺能纤维。

边缘系统的皮质下联系主要通过内侧前脑束、穹窿、丘脑髓纹及终纹。内侧前脑束包括上行及下行纤维，是隔区、视前区和中脑之间的主要联系通路。丘脑髓纹起自丘脑前核、隔区、外侧视前区与苍白球，终止于缰核。

边缘系统的功能

嗅觉 边缘系统中的一些结构，如杏仁周区，海马结构的内嗅区与前梨区皮质组成的梨状叶，属于嗅脑的一部分。杏仁皮质内侧核群和海马也接受嗅觉通路的大量纤维投射。刺激人的杏仁周区和前梨皮质能引起嗅幻觉，一般均为难闻的味道。但海马的发育与嗅觉的发展并不平行，临床上只损害嗅皮质而嗅束完整的则很少影响嗅觉，有人认为海马结构与嗅觉的感知无关，但可能关系到嗅觉的情绪反应。

情绪 Papez(1937年)提出海马通过乳头体→丘脑前核→扣带回→旁海马回→海马的环路是情绪活动的中枢结构，此环受到破坏即出现情绪紊乱。下丘脑、隔区的活动通过乳头体可以影响此环的活动，海马旁

回与皮质联合区的纤维联系为此环路提供皮层的信息。但是目前认为边缘系统中，杏仁核与情绪活动的关系更大，并且可能是发动有目的行为（有动机的行为）的主要结构。Kluver 和 Bucy 描述了切除包括杏仁和海马在内的猴的两侧颞叶后动物出现明显的情绪、行为反应的变化，这些症状统称为“Kluver－Bucy 综合征”，主要症状有四个方面：①心理性失明，对于食物与非食物不能单凭视觉加以区别。②强迫行为，动物用嘴去接触各种物体，以判别是否是可吃的食物，这种行为又称口唇倾向。③性欲亢进和反常。④情感反应低下以致丧失对活蛇的恐惧，敢于接近敌手而宁受攻击。这种动物难以适应群体生活，常逃离集体而躲匿于隐蔽之处。刺激人的杏仁核引起的情绪反应与病人的个性有关，可以产生攻击行为或恐惧行为。切除杏仁核的病人变得温和，淡漠。实验证明杏仁皮质内侧核群和基底外侧核群可以分别通过传出纤维抑制或易化下丘脑防御反应区的活动。刺激隔区可以抑制或减弱动物的敌意和攻击性，在人，有的病人显得非常高兴，言语增多，性情变得随和。损毁隔区后动物变得凶恶，攻击反应增加，损毁扣带回的动物表现情感淡漠。损毁额叶眶回皮质能够降低灵长类动物的攻击行为和情绪反应。额叶损伤波及眶回时也可缓解慢性恶痛、与改变了痛觉的情绪反应有关（见“额叶”条）。应用“自我刺激”试验观察到杏仁核和隔区的不同部位有愿意接受反覆多次电刺激的“奖赏区”和不感接受刺激的“惩罚区”。随后发现在外侧下丘脑、海马和内侧前脑束都有动物喜爱自我刺激的脑区，这些结构的分布多数是中脑边缘系统的多巴胺通路上的核团，因此神经末梢释放多巴胺是奖赏效应的物质基础，应用拟儿茶酚胺药物能强化“自我刺激”效应。最近又提出内阿片肽是有希望的候补者。

行为反应 刺激杏仁核群、隔区、海马等部位可产生行为反应，表现为动物停止原先的自发活动，显得高度注意的模样。海马损毁后，动物乐于从事新的活动，在恐惧或应激的情况下动物好动，反应灵活。边缘系统的这些行为反应往往带有情感的性质，如动物中断活动后显得惊异、疑惑或焦虑，增加刺激强度后，动物转为恐惧，或者发怒，甚至出现攻击行为。

运动 边缘系统对运动有易化或抑制作用。刺激胼胝体膝部周围的扣带回可得到类似睡眠一样的状态：闭眼，肌紧张减退，增加刺激强度后动物则出现相反的症状：面部肌肉跳动，肌肉紧张性收缩。刺激杏仁核也可引起同侧面部阵挛性收缩，动物头眼转向对侧。刺激梨状皮质和杏仁核可以引起动物的咀嚼、舐吮、流涎、吞咽和作恶等与进食行为有关的运动反应，破坏皮质运动区后，刺激边缘结构仍可诱发进食行为。目前知道身体各部分在猴的扣带回、海马或岛叶上都有其运动代表区，与皮质运动区有相似之处，虽都有一定的排列顺序，但均以面部运动的代表区所占范围最大，这有助于表现情感的变化。

内脏活动 主要表现在血压、心率、瞳孔、呼吸，也可有胃肠道运动和分泌的变化。但在刺激时引起的反应可以是兴奋，可以是抑制，很不一致。除了刺激参数或刺激部位不同外，还由于边缘系统是初级中枢活动的调节者，刺激时出现的反应取决于机体及初级中枢的功能状态。隔区、杏仁核、海马等部位兴奋时都能够通过下丘脑引起心血管反应。隔区对自主神经系的作用主要是抑制效应，如血压下降、心率减慢。在胼胝体膝部周围的扣带回背侧有一个减压区，腹侧有加压区。对呼吸的影响，在清醒动物，刺激杏仁核可引起呼吸频率增快，刺激动物或人的杏仁核腹侧部分、海马、额叶眶回、岛叶、颞极、钩回等部位都可引起呼吸抑制。此外，反覆刺激杏仁核可引起胃酸分泌增加，在猴引起胃粘膜侵蚀，与消化道溃疡相似，刺激病人扣带回则会有恶心、呕吐、呃逆等反应。

本能活动，维持个体和种系生存 前者指摄取食物，后者指生殖行为。摄食主要是杏仁核的功能，损毁杏仁核后，动物可以出现摄食过量，或者出现不能辨别被掺杂有不可食的混合物（Kluver－Bucy 综合征）。损毁猫或猴的杏仁核可使寻找食物的动机减弱。用埋藏电极刺激杏仁核的基底外侧核群可以抑制摄食活动，可能由于基底外侧核群能易化下丘脑饱中枢并抑制摄食中枢的活动。刺激隔区、海马、扣带回和内侧前脑束可引起性兴奋的行为。正常情况下，杏仁核的活动可以抑制性行为，破坏两侧杏仁核及梨状叶的雄猫可表现异常的性欲亢进。下丘脑的性功能见“下丘脑”条目。

与内分泌功能的关系 刺激杏仁核群可以通过垂体促进肾上腺皮质激素的应激分泌，而隔区和海马抑制促肾上腺皮质激素的应激分泌。杏仁核和海马内存在糖皮质激素受体，受血液中皮质激素水平的调节，并参与皮质激素对促肾上腺皮质激素分泌的反馈调节。电刺激杏仁基底外侧核群或海马可抑制排卵和促性腺激素的分泌。将酚苄明或心得安埋入杏仁基底内侧部后，黄体生成激素和卵泡刺激素分泌增加。隔区能促进催乳素的应激分泌。

感觉 边缘系统接受内外感觉的传入，对感觉的传入起调制作用。例如杏仁核的兴奋可以抑制或易化内膝体的听反应和外膝体的视反应。扣带回的兴奋可以抑制躯体感觉或伤害性刺激经丘脑腹后外侧核的上传。刺激杏仁核、隔核、海马及扣带回的某些部位可以提高动物的痛阈，切割扣带束可以缓解慢性疼痛。边缘系统是内源性痛觉调制系统的高级中枢之一，通过边缘系统的整合，感觉与情绪联系起来，感觉可以影响情绪，情绪也可以影响感觉。

学习和记忆 海马与杏仁核是参加学习记忆功能

的主要结构,见"学习和记忆"条。扣带回前区皮质的神经元参与短时记忆,包括注意力的集中,后区皮质与学习行为的保持有关。

其他 刺激杏仁核、眶回可引起觉醒反应,并影响自主神经系或躯体的活动,刺激眶回或杏仁核的背侧部可以引起大脑皮质脑电的去同步化,刺激杏仁核腹侧部则引起皮质的同步化和睡眠波型脑电。隔区尚参加水代谢过程,损毁隔区后动物水消耗量增加,排尿量较正常动物为多,可能此时抗利尿激素分泌不足,或者由于控制体液平衡的神经结构遭到破坏所致。

海马的Q节律 在大鼠、兔、猫等哺乳动物的海马记录到一种同步化慢波,即每秒大致4—7次的Q节律。当动物接受各种传入刺激引起皮质脑电去同步化快波时,海马则出现同步化的Q节律,但当动物处于瞌睡或入睡状态,皮质脑电呈现慢波时,海马则出现快的去同步电活动,因此皮质与海马脑电的波型呈现相反的变化。目前认为Q节律的发生是由于脑干网状结构被激活,上行经隔核或穹窿至海马,激活了海马的CA_1锥体细胞和齿状回颗粒细胞活动的结果。隔内侧核的胆碱能神经元是海马Q节律的起搏点。海马的Q节律出现在新异刺激引起动物探究反射时,或者集中注意注视环境中某种刺激的同时,所以可以看作是"觉醒反应"的标志。但Q节律也与躯体活动,或某种动物的典型行为有关(如鼠的鼻嗅探究、兔的奔跑),当这些具有生物学意义的行为被大脑所组织和发动时,海马却处于抑制状态,所以另一种意见认为海马的Q节律是海马被抑制的一种电活动表现。

点燃现象与痫样活动 对边缘结构以弱电流(阈下刺激)长时间地重复刺激,或多次向其注入某种化学药物(如戊四唑、海人藻酸)可引起癫痫样发作的电活动和临床症状,这种现象称为癫痫的点燃(kindling)。点燃现象在杏仁核最易发生,还有海马、隔区、内嗅区、梨状皮质、额叶前部、颞叶皮质等。点燃致痫后痫样活动可长时期,甚至永久存在。点燃的发生可能与γ-氨基丁酸、去甲肾上腺素两种抑制递质系统的功能减弱有关。内阿片肽少量制痫,多量致痫,杏仁核内强啡肽与脑啡肽含量长期增高,对点燃的持续存在可能起一定的作用。实验动物的点燃致痫与人的局限性癫痫发作在脑电图及行为表现方面有相似之处,因此可以作为实验性癫痫的模型,并在此模型上筛选抗癫痫药物。

小脑

小脑(cerebellum)位于颅后窝,在大脑枕叶的下方,两者间以小脑幕隔开,以三对小脑脚与脑干相连,并与延髓和脑桥的背侧共同围成第四脑室。小脑是运动的调节中枢,主要功能是维持身体平衡,调节肌紧张及协调肌群间同步活动,即协调共济运动,并参与自主神经功能的调节。

小脑的外形及分部 小脑形似飞蛾,可分为中间缩窄的小脑蚓及两侧膨隆的小脑半球。小脑上面较平坦,盖以小脑幕。蚓部下面深陷,与左右小脑半球分隔。小脑的前、后缘凹陷,前凹为小脑前切迹,后凹为小脑后切迹。小脑表面有许多大致平行的沟,两沟之间为小脑叶片,若干叶片可组成一个小脑小叶。在小脑表面的某些沟比较深而且明显,如水平裂、原裂和后外侧裂,水平裂将小脑分为上下两部,上部前有原裂,原裂之前为小脑前叶,原裂和下部的后外侧裂之间为后叶,后外侧裂之前为绒球小结叶。对小脑的分叶或分部,目前国内外较常用的是根据它的发生、外部形态、生理功能、纤维联系和临床应用把它分为三个部分(图1):①绒球小结叶,又称古小脑(archicerebellum)或前庭小脑(vestibulo-cerebellum),包括半球上的绒球和

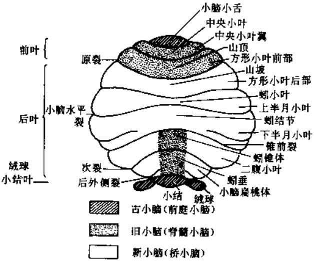


图1 小脑分叶示意图

蚓部的小结,绒球和小结间以绒球脚相连,在发生上属于最古老的部分,与前庭系统有纤维联系。②前叶及后叶的蚓锥体、蚓垂称旧小脑(paleocerebellum)或脊小脑(spinocerebellum),主要接受脊髓小脑前束和后束传入的本体感觉冲动,这部分小脑有感觉的代表区。③后叶除了蚓锥体和蚓垂外大部分均属新小脑(neocerebellum)或脑桥小脑(pontocerebellum),接受大脑皮质的投射(经脑桥核中继),参与大脑皮质起动的精巧的随意运动的调节,是锥体外系的一个重要组成部分。这三部分的传出与传入纤维构成三对小脑脚,绒球小结叶、旧小脑和新小脑的传出纤维分别投射至前庭核、脊髓和皮质。近年,根据浦肯野细胞轴突对小脑中央核的投射,将小脑划分为三个纵带:蚓部、半球的中间部(旁蚓部皮质)、外侧部,其中,蚓部向顶核投射,部分投射至前庭外侧核,中间部向间位核(包括球状核和栓状核)投射,外侧部向齿状核投射。因此,蚓部相当于古小脑和旧小脑,中间部和外侧部相当于新小脑。如果

以脊髓投射的小脑部分称脊小脑，则它包括除小结外的蚓部及中间部。

由于颅后窝容积小及其解剖上的特点，小脑肿瘤甚易影响中脑水管及第四脑室，阻碍脑脊液循环，早期引起颅内压增高症状，表现为后头部剧烈头痛，少数还由于影响小脑幕上的三叉神经第一支的回返支，引起前额及眶部疼痛，肿瘤影响第四脑室底的迷走神经背核可引起剧烈呕吐，而不伴头痛。小脑半球下面的前内侧有一块突出的部分，为小脑扁桃体，它的位置靠近枕骨大孔，颅后窝或天幕上的占位性病变使颅内压增高时，小脑扁桃体可嵌顿入枕骨大孔而产生小脑扁桃体疝，压迫延髓而危及生命。然而并非所有的小脑扁桃体疝均造成急性病理过程，若疝入的组织梗死后，可形成胶质疤痕和组织萎缩，形成慢性小脑扁桃体疝。

小脑的内部结构 小脑由皮质、小脑核以及有关传导纤维所组成。小脑表面的薄层灰质称小脑皮质，皮质深面为小脑髓质，主要为大量纤维构成的白质，髓质深入各叶和叶片，在切面上呈树枝状，故被称作小脑活树。在髓质深部的灰质核团为小脑中央核。

小脑皮质 皮质内有五种神经元，即浦肯野细胞(Purkinje 细胞，PC)、颗粒细胞、星状细胞、篮细胞和高尔基细胞，除颗粒细胞为兴奋性神经元外，其他四种为抑制性神经元，分布在自浅至深的三层结构内：①分子层，细胞较少，有星状细胞(或称水平细胞)，篮细胞。主要成分是浦肯野细胞的树突和颗粒细胞的轴突。在此层内，颗粒细胞的轴突与高尔基细胞的树突或颗粒细胞轴突与普肯野细胞的树突构成复杂的突触联系。②梨状细胞层(节细胞层)，主要由一排较整齐的浦肯野细胞所组成，它的树突呈扁柏状向分子层伸入，与小脑叶片的长轴互相垂直，轴突由其基部发出，穿过颗粒层进入白质，止于小脑深部核团，少数出小脑直接投射至前庭核。③颗粒层，此层中分布密集的小型多极神经元，即颗粒细胞，其轴突上行至分子层，并呈"T"型分支与小脑叶片长轴平行，故称平行纤维。较大的高尔基细胞也位于此层，其树突广泛伸入分子层，轴突则伸向颗粒细胞。小脑细胞的分层均有一个从菱唇和附近翼板原始生发细胞向外迁移、分化的过程，外颗粒层细胞也要向深部内颗粒层迁移，一旦迁移发生异常可引起各种畸形，如异位皮质块、多小脑回(polymicrogyria)、无脑回畸形等，最轻微的畸形如齿状核内可出现颗粒细胞。

小脑白质 小脑白质由各种来源的传入纤维、浦肯野细胞投射至中央核的纤维及小叶、叶片间的联络纤维、两半球间连合纤维组成。传入纤维有：①攀缘纤维(climbing fibres)，主要由下橄榄核神经元的轴突(橄榄小脑束)组成，少量来自前庭核一级纤维、脑桥核和脑桥被盖网状核的纤维，主要终止于分子层浦肯野细胞的树突。②苔藓纤维(mossy fibres)，数量最多，由脊髓(如脊髓小脑束)、脑桥(如大脑皮质或顶盖－脑桥－小脑束)及前庭核(前庭小脑束)投射至小脑的纤维组成，这些纤维进入颗粒层后失去髓鞘，分出许多茸细的苔藓状分支，末端形成终结(称小脑岛或小球)，终止于颗粒细胞。浦肯野细胞的轴突是小脑皮质发出的唯一传出纤维，它与小脑核神经细胞形成突触，少量纤维绕过小脑核直接投射至前庭核。

小脑中央核 主要有四对，由中央向两侧排列，依次为顶核、球状核、栓状核及齿状核。齿状核最大，在切面上形似皱褶的囊袋，袋口朝向背内侧，称齿状核门。顶核发出的纤维经小脑下脚向前庭核及脑桥、延髓网状结构投射。球状核、栓状核及齿状核的传出纤维经小脑上脚向对侧红核、对侧丘脑腹外侧核、腹前核及板内核投射。

小脑皮质内神经元环路 攀缘纤维(递质是天冬氨酸)与苔藓纤维的传入兴奋浦肯野细胞(PC)，这两种传入纤维的侧支同时又兴奋小脑深部核团，由此影响大脑皮质运动区和脑干运动核的活动，构成初级小脑环路(图2)，这个环路受 PC 传出(递质是 γ－氨基丁酸)的抑制性冲动的调节。苔藓纤维是小脑的重要传入纤维，通过兴奋颗粒细胞和平行纤维(递质是谷氨酸)可以使一大批 PC 产生兴奋性突触后电位。攀缘纤维对 PC 具有很强的兴奋作用，虽然一个 PC 仅接受一根攀缘纤维的支配，但是攀缘纤维的一次传入即可引起 PC 产生很大的兴奋性突触后电位。正常情况下，苔藓

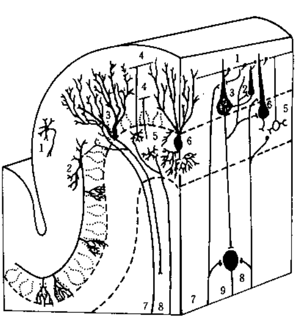


图2 小脑皮质构筑与环路

1. 星形细胞 2. 篮状细胞 3. Purkinje 细胞 4. 平行纤维 5. 颗粒细胞 6. Golgi 细胞 7. 攀缘纤维 8. 苔藓纤维 9. 小脑深核细胞

纤维的高频放电，使 PC 产生 50—100 次/s 的简单锋电位(simple spike)，而攀缘纤维不规则的低频放电，使 PC 产生平均 1 次/s 的复合锋电位(complex spike)，感觉刺激和随意运动可以增加苔藓纤维的放电而对攀缘纤维的影响较小，提示攀缘纤维不直接控制运动，但它的活动可以调制 PC 对苔藓纤维传入的反应。PC 的活动又受到三种抑制性中间神经元的调制，星状细胞和篮细胞(递质可能是 γ-氨基丁酸)被平行纤维兴奋后，抑制 PC 的活动。因此，颗粒细胞—平行纤维对 PC 既有兴奋，又有抑制作用，在兴奋的 PC 区周围包围着抑制的 PC 区，在空间上使 PC 的兴奋局限起来。另一方面，高尔基细胞与颗粒细胞在颗粒层有轴-树突触联系，颗粒细胞通过平行纤维兴奋高尔基细胞，后者兴奋后(递质是 γ-氨基丁酸)又抑制颗粒细胞，构成负反馈环路，间接抑制 PC 的进一步兴奋。浦肯野细胞兴奋时，小脑核受到抑制，而浦肯野细胞抑制时，则小脑核脱抑制。此外，自蓝斑发出的去甲肾上腺素能神经末梢和自中缝核群发出的 5-羟色胺能神经末梢也进入小脑，其作用是调制浦肯野细胞的反应性。

小脑的纤维联系 小脑的传入冲动来自前庭神经的初级纤维和前庭核、脊髓、脑干和大脑。传入和传出纤维组成小脑下脚、小脑中脚与小脑上脚：①小脑下脚(绳状体或小脑延髓脚)，主要由传入纤维组成，包括脊髓小脑后束(传导躯干、下肢本体感觉和触觉)、楔小脑束(传导上肢及颈部的本体感觉)、网状小脑束、橄榄小脑束(传导脊髓、三叉神经核和皮质运动区的信息)、前庭小脑束(传导头部加速运动及空间位置的信息)。小脑下脚还包括少量传出纤维，即小脑前庭束和顶核延髓束，后者自顶核发出，到达脑干网状结构和前庭核，再由网状脊髓束和前庭脊髓束终止于脊髓前角影响脊髓运动神经元的活动。②小脑中脚(脑桥臂或小脑脑桥脚)，是小脑最大的传入通路，由脑桥小脑束纤维组成，由脑桥核发出的纤维在脑桥基底部交叉后进入小脑，终于小脑皮质。大脑皮质的下行冲动经皮质脑桥束在脑桥核换元后经此途径传入，实现大脑皮质对小脑的信息传递。如果大脑皮质损害可以产生对侧肢体的小脑功能障碍。小脑中脚内尚包括少量顶盖脑桥小脑束纤维，它们来自上、下丘，经脑桥核中继后随中脚进入小脑，传递视、听冲动，对于身体的定向有重要意义。③小脑上脚(结合臂或小脑中脑脚)，主要为传出纤维，自小脑间位核(球核及栓核)、齿状核发出的纤维组成小脑上脚，经小脑上脚交叉(Wernekink 交叉)后，一部分终于对侧红核，一部分终于丘脑腹外侧核、腹前核、丘脑枕及板内核，再经丘脑皮质束投射至大脑皮质运动区和躯体感觉区，与锥体束和锥体外系发生联系，实现小脑活动对大脑的反馈性调节。小脑上脚内的传入束有脊髓小脑前束、顶盖脑桥小脑束。由于红核发出的红核脊髓束又经腹侧被盖交叉(Forel 交叉)至对侧，所以小脑损害产生同侧肢体的小脑功能障碍，红核损害产生对侧肢体的功能障碍。

小脑的功能 主要是调节躯体运动和自主性功能。小脑的绒球小结叶与维持躯体平衡有关，小脑的前叶与蚓部(旧小脑)主要是抑制肌紧张，后叶(新小脑)主要是协调随意运动和增强肌紧张。按照蚓部、中间部及外侧部的划分，蚓部的功能是维持平衡和调节肌紧张，中间部帮助大脑皮质纠正和协调随意运动，外侧部半球参与拟订运动的计划和程序，使运动皮质完成快速的目的运动。①绒球小结叶，又称前庭小脑，主要接受两侧前庭初级传入纤维，以及经前庭核中继的次级前庭小脑纤维，感受头部位置的变化。绒球小结叶通过前庭核，经前庭脊髓束影响脊髓运动神经元的活动，控制肌肉的收缩，维持躯体的平衡。此叶的损伤可出现平衡失调，表现为头和躯干摇晃、倾倒，步态蹒跚，没有支撑即不能行走，但肌肉运动协调仍良好。如病损波及旧小脑的小舌和蚓垂时，由于这两部分也接受前庭系的冲动，所以平衡失调的症状更重。小结叶还控制眼球运动，使头部运动时，眼球为保持视象而作出相应的运动。小结叶病变时出现眼球震颤，可能是失去利用前庭信息管理眼球运动的能力。切除动物小结叶可使晕动病症不再发生。②前叶的蚓部，后叶的蚓锥体、蚓垂(统称旧小脑)和旁正中小叶、单小叶接受脊髓小脑束的传入，称为脊髓小脑。前叶的蚓部发出纤维在顶核换元，到达前庭外侧核及脑干网状结构，由此下行的前庭脊髓束和网状脊髓束，一方面作用于 γ 运动神经元，增加肌梭对牵张的敏感性，从而影响肌紧张，另一方面又作用于 α 运动神经元，主要影响伸肌运动神经元的活动，调节运动。前、后叶对肌紧张的影响截然相反，刺激前叶可抑制同侧伸肌紧张，蚓部前端(中央小叶)为尾部与下肢肌紧张的抑制区，蚓部后端(山顶)及单小叶为上肢和头面部肌紧张的抑制区，定位分布呈倒置型。后叶的旁正中小叶对双侧肌紧张均有加强作用，头部代表区在前，后肢代表区在后，呈正立型的空间分布。在人类，小脑损伤后仅表现为肌紧张性降低，适度的肌张力是维持人体姿势和动作的必要条件之一，因此，肌张力降低也影响随意运动和反射的完成。此外，脊髓小脑还接受视、听信息的传入，主要定位在后叶蚓部。③新小脑的中间部接受脊髓小脑束的传入，通过间位核有大量纤维投射至红核，经过红核脊髓束作用于脊髓，小脑-红核-脊髓系统主要影响屈肌运动神经元的活动，中间部与大脑皮质运动区的纤维联系形成一个闭合环路，即自运动皮质(4 区)的大锥体细胞发出侧支→脑桥核→苔藓纤维→对侧小脑中间部→间位核→丘脑腹外侧核→运动皮质。在学习的开始阶段，大脑皮质通过锥体束发动的运动是不协调的，通过上述闭合环路的联系活动，以及小脑不断接受动作本身引起的感觉冲动(如肌肉、皮肤和关节的

感受器传入的冲动)，对运动皮质提供一系列校正信息，使运动逐步协调起来。新小脑病变时，病人不能利用外周感受器传入的反馈信息修正自己的动作，运动变得笨拙而不准确，出现辨距不良、轮替运动困难、运动性震颤、写字偏大、字迹不规则和说话迟缓含糊。新小脑外侧部，主要接受整个大脑皮质联合区的冲动，从联合区经过脑桥核进入小脑的纤维达2000万根，比皮质脊髓束多20倍。小脑外侧部帮助制定运动的计划或贮存熟练动作的程序，大脑皮质联合区通过与小脑外侧部的联系，经齿状核、丘脑腹外侧核返回运动区，运动皮质按此运动程序发出肌肉活动的指令。与此开环系统平行的另一环路，即大脑联络皮质→基底核→丘脑→运动皮质也参与制定运动程序。这两个环路的活动主要用于实施快速的熟练动作，如竞技运动，音乐演奏，说话，此时来不及或不必等待外周感觉信息的返回调节，按照已经编制的运动程序完成运动过程。小脑外侧部损伤的主要表现是运动起始变得迟缓。小脑对内脏活动也有一定的影响，刺激小脑前叶时，颈动脉窦的血压与呼吸反射受到明显抑制，小脑对内脏活动的调节可能是通过下丘脑和网状结构来实现的。

小脑的血供 供血的动脉有三对：①小脑上动脉，起自基底动脉头端，分布于小脑上脚、小脑上面及髓质的小脑中央核团。此支动脉常因高血压而出血，出血部位多数在齿状核附近，严重出血可导致小脑扁桃体疝。②小脑前下动脉，起自基底动脉尾端，行经小脑脑桥延髓三角处，到达小脑下面。③小脑后下动脉，起自椎动脉，向后外行至小脑扁桃体与延髓之间，供应该区及小脑下脚。小脑上动脉和小脑前下动脉闭塞后可以产生小脑性共济失调。

反射

反射(reflex)是指在中枢神经系统参与下，机体对内、外环境刺激所产生的具有适应意义的规律性应答。它反映了刺激与机体反应之间必然的因果关系，是神经系统调节机体各种功能的基本形式。无意识的非随意运动和有意识的随意运动都是一种反射活动。

反射种类 俄国学者巴甫洛夫把反射区分为非条件反射和条件反射两类。非条件反射是指生来固有的，比较恒定的反射活动，按其生物学意义的不同，可分为防御反射、食物反射、性反射等。非条件反射无需大脑皮质的存在，通过皮质下的各级中枢即可完成，其刺激性质与反应形式之间的因果关系是人和动物在种系发生中固定下来的，例如机械刺激角膜引起眨眼，手受到疼痛刺激时立即缩回。这类反射使机体能初步适应环境，对于个体生存及种系生存有重要的生理意义。条件反射是指通过后天学习和训练而形成的反射，它建立在非条件反射的基础上，形式多样，种类繁多，可以新建、消退、分化、改造，所以灵活可变。条件反射的建立扩大了机体的反应范围，增强了适应能力。在个体的生活中，条件反射起着主导作用。纯粹的非条件反射只有在初生下来时才容易看到，随着条件反射的不断建立，条件反射与非条件反射日益不可分地融合在一起，共同保证机体对复杂变化的生存环境的适应。

反射弧 反射活动的结构基础称为反射弧，它由五个基本环节构成：感受器、传入神经、神经中枢、传出神经和效应器。反射过程一般依下述方式进行：感受器受刺激而兴奋，兴奋以神经冲动的形式沿传入神经传至中枢，中枢对传入的信息进行整合处理，然后发出信号沿传出神经传至效应器，使效应器活动增加或减弱、消失。每个反射都有各自的反射弧。在某些反射活动中，传出神经通过兴奋内分泌腺释放激素间接作用于效应器，此时，反应效应往往比较缓慢、广泛而持久。

一个反射弧最少包括两种神经元，即传入神经元和传出神经元，在它们之间只有一次突触传递，这种最简单的反射弧称单突触反射弧，通过它所实现的反射称为单突触反射，腱反射是机体内唯一的单突触反射(例如膝跳反射)，它的感受器是肌梭，传入神经元胞体在脊神经节，兴奋沿Ⅰa纤维传入脊髓灰质，直接与前角α运动神经元联系，经α纤维传出到达梭外肌纤维。正常时，腱反射受到高级中枢的抑制。而大多数反射弧是由包括中间神经元在内的两个以上神经元组成的，通过它所完成的反射称为多突触反射，例如屈肌反射，以及许多行为反射。

反射弧的中枢整合部分称为反射中枢，是由调节某一特定生理功能的神经元群组成，位于脑和脊髓。作为某一简单反射的中枢，其分布范围较窄，例如膝跳反射的中枢在腰段脊髓，角膜反射的中枢在脑桥。但作为调节某一复杂生命活动的中枢，其范围却很广，例如调节呼吸运动的中枢分散在延髓、脑桥、下丘脑以至大脑皮质等部位。

局部反射和轴突反射并不通过反射中枢，前者通过局部神经丛或神经节即可完成。例如肠腔内机械或化学的刺激，通过肠壁的壁内神经丛中的感觉神经元和运动神经元引起肠蠕动增加或腺体分泌。轴突反射是感受器的兴奋通过传入神经元轴突的分支，并不向中枢传入，转而引起效应器活动的一种反应形式，严格地说，不能称为反射。

临床常用的反射检查 正常的反射活动有赖于反射弧的完整及其各部位功能的健全。神经系统的早期功能改变可经反射活动的检查加以发现。人体具有不计其数的反射，临床所采用的反射检查常是一些最简单的节段性反射。其中包括刺激皮肤或粘膜浅表部位感受器引起的浅反射，如角膜反射、咽壁反射、腹壁反

射、提睾反射、跖反射、肛门反射等。刺激肌肉、肌腱、骨膜或关节韧带等部位的本体感受器引起的牵张反射，即深反射，如眉弓反射、下颌反射、腹肌反射、肱二头、三头肌反射、髌骨反射、膝反射、踝反射等。此外，在中枢神经系统损害时，可出现病理性反射，如巴彬斯基(Babinski)反射、夏达克(Chaddock)反射、奥本海姆(Oppenheim)反射、戈登(Gordon)反射等。仅在婴儿期出现的反射称婴儿期暂时性反射，如强直性颈反射、拥抱反射、握持反射、吸吮反射、抬躯反射等。反映自主神经功能状态的反射称为自主神经反射，如眼心反射、颈动脉窦反射、立毛反射、睫状脊髓反射、卧立反射、提肛反射等。

反射活动的调节

反馈调节　反射引起效应器活动，又可刺激效应器本身或其他能感知反射效应的感受器，成为新的刺激，再次传入中枢，维持或纠正反射活动的进行，称反馈调节。反馈调节可比喻是一个闭合回路，它使反射链锁样地进行下去，一次比一次更正确，更协调，最终达到适合于需要的最佳反应。反馈调节相似于工程技术上的自动控制系统的功能，反射中枢可看作为控制系统，而效应器、靶器官或靶细胞则为受控系统，后者的状态或所产生的效应称为输出变量，输出变量可以接受控制系统的控制信息，也可以受到机体内外干扰信息的干扰发生变化。因此，反馈即是受控系统通过监视装置(感受装置)将反映输出变量变化情况的反馈信息送回控制系统，从而进一步调整控制系统的活动，保持受控系统输出的稳定(图1)。反馈有负反馈和正反馈两种：①负反馈，指反射的结果反过来减弱引起该反射的原因，使产生该反射的中枢活动减弱。负反馈时，反馈信息的作用与控制信息的作用方向相反，因而可以纠正控制信息的效应。例如下丘脑有一些神经元的活动可提供一个决定体温水平调定点的参考信息，参考信息使下丘脑体温调节中枢发出控制信息调节产热和散热过程，所以，人的体温一般都在37℃左右。如果人体剧烈运动，产热突然增加(即输出变量受到干扰而增加)，体温随之升高，通过下丘脑的温度敏感神经元(监视装置)发出的反馈信息，与参考信息进行比较，由此产生的偏差信息使体温调节中枢改变控制信息，导致产热减少而散热加速，升高的体温得以回降。可见负反馈是维持生理功能活动相对稳定的重要途径。负反馈调节只有在反射效应出现时才发挥作用，所以总要滞后一段时间才能纠正反馈信息与参考信息的偏差，并且往往要产生一些小波动，经过几次反馈调节后才维持在一个相对稳定的水平。②正反馈，指反射的效应进一步加强引起该反射的原因，使产生该反射的中枢活动越来越强，所以反馈信息促进与加强控制系统的活动。例如排尿反射、分娩过程。因此，正反馈可使生理活动不断增强，从而发挥最大效应。

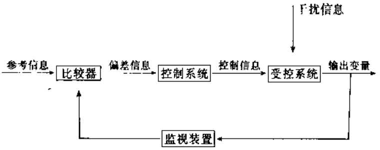


图1　自动控制系统

前馈　干扰信息直接通过监视装置(发出前馈信息)作用于控制系统，称为前馈(图2)，这就可能在输出变量未出现偏差而引起反馈信息之前，即可对可能出现的偏差发出纠正信号，调整控制系统以对抗干扰信息对受控系统的作用，从而使输出变量保持稳定。

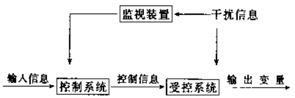


图2　前馈控制

前馈可以避免负反馈时所具有的滞后和波动的缺点。如运动员进入训练比赛场地，环境中各种视觉、听觉刺激，以条件反射方式发动神经系统对心血管、呼吸和骨骼肌等器官活动进行调整，以适应即将发生的代谢增强的需要。所以前馈性控制所起的作用是预先监视干扰，防止干扰的扰乱，或是超前洞察动向，及时作出适应性反应。

条件反射

条件反射(conditioned reflex)是机体在非条件反射基础上建立起来的对无关刺激(即条件刺激)产生的反应。条件反射建立后，条件刺激与非条件刺激之间形成联系，条件刺激成为某一非条件刺激的信号，结果条件刺激也可引起与非条件反射相同的反应。

条件反射的分类　俄国生理学家巴甫洛夫建立的

条件反射称经典条件反射，或Ⅰ型条件反射。按照非条件刺激的性质，又可分为食物性和防御性条件反射。经典条件反射的特点是应用一些接近自然的刺激或环境变化，如食物、温热、痛、声、光等作为条件刺激或非条件刺激，作用于某种感觉器官，从而引起外在的可见的变化或反应，如运动、唾液分泌等。目前已发展比较复杂的条件反射可以用电刺激作为条件刺激或(和)非条件刺激，直接刺激脑的不同部位，反射的反应可以是脑电、内脏活动和自主神经系统功能的变化。操作式条件反射(operated conditioned reflex)，或Ⅱ型条件反射是对条件刺激或非条件刺激的一种行为反应。在这种反射的建立过程中，训练动物必须学习或完成某一项任务才能得到非条件刺激的强化，例如逃离箱子、走迷宫或者压杠杆才能得到食物的奖赏，然后训练动物只有当出现灯光等信号(条件刺激)后踩杠杆才能得到食物。这种反射可以用来研究动物行为的动机。

条件反射的形成、分化和消退 在动物实验中，给狗吃食物会引起唾液分泌，这是非条件反射。给狗以铃声刺激，并不引起唾液分泌，可见铃声与食物性反应是无关的，以后在给予铃声时，伴以食物(即非条件刺激)，两者在时间上结合，反覆多次后(强化)，单独给予铃声也能引起唾液分泌，这种反射称为条件反射，原来无关的铃声成为进食的信号刺激或条件刺激。凡是机体能够接受的任何刺激都可以作为条件刺激。条件反射的建立需要下列条件：①在时间上条件刺激与非条件刺激要反覆结合，一般前者要先于后者。②机体的状态能够接受两种刺激，因为困倦时很难建立条件反射，饱食情况下也很难建立食物性条件反射。③条件刺激与非条件刺激都要有一定的强度，而且后者要强于前者。条件反射形成的初期，除条件刺激本身外，一些与条件刺激相近似的刺激也或多或少地产生与条件刺激相同的效应。例如：用每秒振动100次的音响与食物结合形成唾液分泌的条件反射，这时不但用每秒100次的音响，就是分别用每秒80、90、110、120次的音响也引起唾液分泌反应，这种现象称为条件反射的泛化。如果以后只有每秒100次的音响才给予食物强化，在其他频率的音响时不给予强化，结果只有每秒100次的音响仍保持阳性效应(即引起唾液分泌)，得不到强化的近似刺激变成引起皮质发生抑制过程的阴性刺激，产生阴性条件反射，这种现象称为条件反射的分化，皮质的抑制称为分化抑制。条件反射建立后，如果反覆给予条件刺激而不给非条件刺激强化时，条件反射就逐渐减弱，以至不出现，称为条件反射的消退。原来引起效应器官活动增加的条件刺激变成引起大脑皮质发生抑制的阴性刺激，这时皮质的抑制称为消退性抑制。

皮质抑制的分类 条件刺激引起效应器官活动减弱或停止称为抑制过程。巴甫洛夫把皮质抑制分为条件性抑制和非条件抑制。非条件抑制是先天具有的一种抑制，例如：①外抑制：新异刺激的干扰，使正在进行中的条件反射减弱或消失。②超限抑制：过强的条件刺激不仅不引起条件反射增强，反而由于超过大脑皮质的工作能力，皮质细胞由兴奋转为抑制。条件性抑制，或称内抑制，是后天逐渐建立的抑制，包括上述的消退抑制、分化抑制外，还有延缓抑制和条件抑制。延缓抑制是指条件刺激持续较长时间后才给予非条件刺激强化，因此，在条件反射发生之前有一段时间不出现反应，此时皮质产生延缓抑制。条件抑制是指无关刺激与引起阳性条件反射的刺激配合起来的复合刺激成为不引起反应的阴性刺激，此时皮质产生条件抑制。

第一信号系统与第二信号系统 人类的条件反射活动不仅可以由现实的具体信号来形成，如声、光、嗅等感觉刺激，也可以由抽象的语词来形成。具体的信号称为第一信号，则相应的语词则为第一信号的信号，或者叫第二信号，所以人的大脑皮质内存在着分别对第一信号和第二信号起反应的功能系统，称为第一信号系统与第二信号系统。例如当受试者对每分钟摆动120次的快节拍器音形成了用温热刺激强化的手臂血管舒张反射，而对60次的慢节拍器音则形成了用冷刺激强化的血管收缩反射。当这些条件反射被巩固后，实验者对受试者说"快节拍器音"或"慢节拍器音"，这些语词也可分别引起相应的血管舒张或血管收缩反应。

条件反射形成的机制 巴甫洛夫曾经认为条件反射时，在条件刺激与非条件刺激的皮质代表区之间发生了新接通的暂时联系，以后又认为这种联系可以在皮质与皮质下结构之间接通。1960年Jasper用微电极记录单位放电，结果证明，中枢神经系统的许多部位都参加了条件反射的建立和巩固，在条件反射建立过程中，有些部位神经元放电增加，而另一些神经元放电减少，所以需要有关部位许多神经元的配合活动。在高等动物，大脑皮质的活动是条件反射不可缺少的环节。近年注意到核酸、蛋白质和某些中枢递质(如单胺类递质、γ-氨基丁酸)在条件反射活动中的作用。在海兔的缩鳃反射上建立的经典条件反射可观察到条件刺激与非条件刺激配对给予时，反射弧通路上突触传递易化，这种易化是由于条件刺激与非条件刺激作用于同一环节，使递质释放量大大增加所致。海兔的缩鳃反射的反射弧包括感觉神经元、运动神经元和中间神经元。轻触海兔喷水管的条件刺激使水管感觉神经元去极化，继而Ca^{2+}流入细胞，使受Ca^{2+}调节的钙调蛋白与腺苷酸环化酶结合而活化。尾部电击的非条件刺激通过中间神经元释放5-羟色胺，也使感觉神经末梢腺苷酸环化酶活性适度增加，所以配对地给予条件刺激和非条件刺激，受双重调节的腺苷酸环化酶将更大程度地被激活，环腺苷酸(cAMP)生成更多，cAMP作用

于 cAMP 依赖蛋白激酶,改变膜离子通道蛋白的构象,以致钾离子通道关闭,感觉神经元的动作电位时间延长,Ca^{2+}内流增加,递质释放也明显增加,引起运动神经元兴奋性增高,缩鳃反射增强。

中枢兴奋

中枢兴奋(central excitation)是中枢神经系统接受刺激后,由安静变为活动,或由活动弱变为活动强的一种反应。它与中枢抑制一起构成中枢活动的基本形式。中枢兴奋依靠兴奋性突触传递,后者释放兴奋性递质,引起突触后膜产生兴奋性突触后电位,这种局部兴奋在神经轴突的始段处转化为可传播的动作电位。由于中枢神经元的联系方式的复杂性,兴奋在中枢神经内传布有其一定的规律。

兴奋性突触后电位 神经轴突的兴奋冲动传到末梢,突触前膜释放兴奋性递质(如谷氨酸等),经过突触间隙,与突触后膜上的受体结合,引起受体蛋白分子构象的改变,并激活一系列酶系统,使突触后膜的离子通道对 Na^+、K^+、Cl^-,尤其是 Na^+ 的通透性提高,于是 Na^+ 顺着电化学梯度从细胞外进入突触后膜内,使膜呈现局部的去极化,这种电位变化称为兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP),其变化幅度就是兴奋性突触后电位的数值,例如膜电位从 -70mV 变为 -59mV,其变化幅度为 11mV,兴奋性突触后电位即为 11mV,这种局部兴奋以电紧张的形式迅速扩布一定范围,因此从细胞体内可以记录到一个短暂的去极化型的膜电位变化,兴奋性突触后电位的大小决定于递质的释放量,如果突触前神经元的活动加强,兴奋的突触数目增多,释放的递质量相应增多,兴奋性突触后电位的幅度就加大,增大到阈电位水平,爆发动作电位,在轴突起始段因阈电位低,所以首先发生,继而扩布到整个神经元,这种兴奋又可传至下一个神经元。

中枢兴奋的传导

神经元间的联系方式 中枢神经系统的传出神经元有数十万,传入神经元约较传出神经元多 1—3 倍,而中间神经元的数目最大,大脑皮质内中间神经元约有 140 亿,因此,神经系统活动的复杂程度,取决于神经元之间,尤其是中间神经元之间的联系排列的复杂程度。神经元之间的联系方式可以有:①辐射联结,一个神经元的轴突通过分支与许多神经元建立突触联系,如脊髓的传入神经元与各节段脊髓的中间神经元建立突触联系外,与同节段传出神经元发生联系,并有上升与下降的分支与更多的神经元发生联系。这种联系有可能使一个神经元的兴奋引起许多神经元同时兴奋或抑制。②聚合联结,一个神经元的细胞体与树突接受许多不同轴突来源的突触联系,这种联系有可能使许多神经元的作用都引起同一神经元的兴奋而发生总和,也有可能使来自许多不同作用的神经元的兴奋和抑制在同一神经元上发生整合。③环状联结,一个神经元通过其轴突侧支和多个神经元建立突触联系,而后继的神经元又可通过其轴突,反过来与原先那个神经元建立突触联系,构成一个闭合环路,这种联系也符合辐散与聚合的原则,如果环路内各个神经元都是兴奋性神经元,兴奋通过此环状联系,增加了作用的强度和时间,这是一种正反馈作用,或因环路中的抑制性神经元使活动减弱或及时中止,这是一种负反馈作用。

中枢兴奋传布的特征 兴奋在中枢传布必须经过一个以上的突触接替,因此不同于在神经纤维上的冲动传导,有以下的特点:①单向传布。由于突触传递的单向性,中枢内兴奋传布只能由一个神经元的轴突向另一个神经元的胞体或突起传递,即从传入神经元向传出神经元方向传布,而不能逆向传布。②中枢延搁。兴奋通过中枢神经系统比较缓慢,主要因为兴奋越过突触需要耗费时间,包括突触前膜释放递质和递质扩散发挥作用等环节所需的时间。根据测定,兴奋通过一个突触约需 0.3—0.5ms,经过的突触越多,中枢的延搁时间越长,所以中枢延搁就是突触延搁。③总和。若干传入纤维同时传入冲动至同一神经中枢,则这些冲动的作用会协同起来发生传出效应,这一过程称为兴奋的总和。不同的传入冲动中,任何一个单独传入的冲动往往只引起局部阈下兴奋,亦即产生较小的兴奋性突触后电位,阈下兴奋只能以电紧张的形式扩布一个相当小的范围,即引起数十至数百微米的邻近的膜的静息电位稍有减低,不足以诱发动作电位,所以不能很好传递信息。这种局部兴奋(或阈下反应)不是“全或无”式的,它随刺激的强度成比例地增长。多次的阈下兴奋可以叠加起来,产生时间性总和或空间性总和,达到爆发动作电位的阈电位,所以局部阈下兴奋可以改变神经元的兴奋性。局部阈下兴奋是膜对 Na^+ 通透性的增加,但激活的 Na^+ 通道数量较小,小量的 Na^+ 内流使膜内负电位有所减小,此时膜对 K^+ 通透性仍然很高,于是 K^+ 外流,很快使膜复极。局部兴奋总和后,Na^+ 通道大量开放,膜对 Na^+ 的通透性迅速增加,而 K^+ 外流已不足以抵消 Na^+ 内流引起的电位变化,大量进入的 Na^+ 使膜进一步去极化,去极化本身又促进 Na^+ 的进入,如此反覆增强,促使膜的去极化迅速到达最大限度,出现动作电位的陡峭的上升支。一个神经元也可同时接受若干传入纤维的兴奋性作用和抑制性作用,使兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位在同一神经元上同时发生,其最终的传出活动取决于若干后电位的代数和。神经元把各种兴奋性的和抑制性的作用总和起来,综合成新的输出信号的过程又称神经元的整合作用。④兴奋节律的改变。传入神经的冲动频率,经过中间神经元的传递可以发生改变。因此传出神经的冲动频率与传入神经的不同,这是由中

间神经元的功能状态和联系形式决定的。⑤后放。传入中枢的刺激停止后，传出神经的冲动发放仍可维持一段时间，称为后放，或后放电、后发放。这是因为中间神经元形成的环状联系，以及效应器发生反应后，对效应器本身的感受器（如骨骼肌中的肌梭）又产生新的刺激，后者的兴奋又传入中枢。实验证明，切断有关的后根传入神经后，后放时间大大缩短。⑥对内环境变化的敏感性和易疲劳性。缺氧、CO_2、麻醉剂等因素因改变突触部位的传递而影响中枢兴奋的传布。突触部位也是兴奋传布中最容易疲劳的环节。

中枢抑制

中枢抑制（central inhibition）是中枢兴奋活动的减弱或相对变为静止。中枢抑制产生的部位主要在突触，根据抑制产生的部位，分为突触前抑制和突触后抑制。

突触后抑制 指突触后膜的兴奋性降低，接受信息的能力减弱而造成的传递抑制。产生原因是中枢神经系统的兴奋性传导途径中常插入有数量不等的抑制性中间神经元，后者兴奋时其轴突末梢释放抑制性递质（如γ-氨基丁酸，GABA），与相应的受体（如 $GABA_A$ 受体）结合后，使突触后膜对 K^+ 和 Cl^-（或单独对 Cl^-）的通透性增高，于是膜内负电位增大，膜呈现超极化，它也可以电紧张形式迅速向周围扩布一定范围，故可从细胞内记录到一个与兴奋性突触后电位方向相反的电位变化（图 1）。由于超极化，膜的兴奋性降低，突触后神经元不易兴奋，信息的传递受到抑制，这种突触后

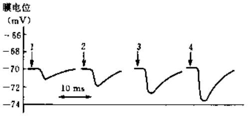


图 1 抑制性突触后电位
从突触后神经元细胞体内记录到的膜电位变化，
1 至 4 刺激逐步加强

膜的电位变化，称为抑制性突触后电位（inhibitory postsynaptic potential，IPSP），其幅值约为 5mV。抑制性突触后电位的大小与突触前膜释放的抑制性递质的量有关。通过突触后抑制的方式可以调节传导途径中神经元的兴奋性及协调各反射中枢之间的活动。由于抑制性神经元与神经通路中其他神经元的联系或排列方式不同，抑制的表现形式也不同。例如，屈肌反射的传入纤维进入脊髓后，一方面直接支配屈肌运动神经元使之兴奋；另一方面发出侧支，通过一个抑制性中间神经元去支配伸肌运动神经元，使之抑制。结果在屈肌收缩的同时，伸肌被抑制，使屈肌反射顺利进行。这种形式的抑制称侧支性抑制，它使各反射中枢之间的活动能互相制约，通常所说的交互抑制就是这种形式的抑制（图 2）。又如脊髓前角运动神经元的轴突在穿出脊髓前即发出侧支与另一抑制性中间神经元（即闰绍细胞，释放递质甘氨酸）发生突触联系，而后者反过来又与该前角运动神经元建立突触联系，因此当前角运动神经元兴奋时，其传出冲动一方面使骨骼肌收缩，同时又通过侧支兴奋闰绍细胞，通过突触后抑制作用返回来使原先发放冲动的运动神经元抑制，运动神经元的活动就会及时中止，这种形式的抑制被称为返回性抑制。海马、小脑、大脑皮质的篮状细胞（递质是γ-氨基丁酸）同样有返回性抑制作用。中枢活动的负反馈控制也是这种形式的抑制（图 3）。

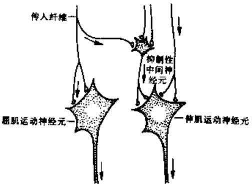


图 2 侧支性抑制模式图

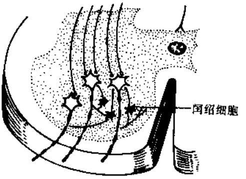


图 3 返回性抑制（黑色星形细胞为闰绍细胞）

突触前抑制 是由于突触前膜向突触后膜传递信息的作用减弱而造成的信息传递的抑制，这时突触后膜接受信息的能力并无改变，故称突触前抑制。突触前抑制产生的原因是由于有些兴奋性突触的突触前末梢具有比较复杂的突触联系。如图 4 所示，轴突末梢 2 分别与神经元及轴突 1 构成轴突-胞体突触及轴突-轴突突触，所以轴突 2 末梢既是轴突 1 的突触后成分，又是神经元的突触前成分。轴突 2 单独兴奋可使

神经元产生一个约 11mV 的兴奋性突触后电位，触发神经元兴奋；轴突 1 兴奋时可使轴突 2 末梢去极化，这

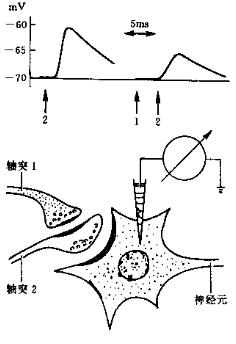


图 4　突触前抑制的产生
1.表示刺激轴突 1　2.表示刺激轴突 2

时如果再兴奋轴突 2，则由于轴突 2 末梢受轴突 1 的影响正处于去极化（膜电位降低）状态，释放的递质量就会减少，引起的兴奋性突触后电位就小，约只有 5mV，难以触发神经元兴奋，从轴突 2 向神经元的信息传递就被抑制，这就是突触前抑制。突触前抑制的潜伏期较长，抑制作用持续的时间也长（在脊髓内约为 100—200ms），是一种很有效的抑制作用，在中枢神经系统内广泛存在。例如来自各种感受器的初级传入神经元，其轴突进入中枢神经系统后，除沿一定的径路行走外，还有分支通过多个中间神经元的中继，返回与初级传入神经元及第二级传入神经元的轴突末梢构成轴突－轴突突触，发挥突触前抑制的作用，以调节各种传入神经元的活动。目前知道 γ－氨基丁酸也是突触前抑制的主要递质，所以上述的轴突 1 末梢释放 γ－氨基丁酸，激动轴突 2 末梢上的 $GABA_B$ 受体后，阻滞 Ca^{2+} 通道开放，Ca^{2+} 内流减少，轴突 2 末梢的兴奋性递质释放减少，轴突 2 向神经元的信息传递被阻滞，因此 γ－氨基丁酸对神经元的兴奋起了突触前抑制的作用。

局部神经元回路

局部神经元回路（local neuronal circuits）指主要由局部回路神经元构成的联系环路，这个回路可由 1 个或几个局部回路神经元，或局部回路神经元的部分结构组成，回路中尚可能有投射神经元的胞体及树突，因此神经冲动的传导不需要整个神经元参加。局部神经元回路的功能是对信息进行局部整合。

局部回路神经元　从功能上，可将神经元分为投射神经元和局部神经元。投射神经元的轴突长，投射至核团之外，起远距离联系作用，又称主神经元或接替神经元。局部神经元是一种短轴突或无轴突的神经元，其终末与胞体在同一核团内或附近，起局部联系和整合作用，又称局部回路神经元（local circuit neuron），内在神经元。某些类型的神经元尚难以划入这两类中的任何一类。局部回路神经元如大脑皮质内的星形细胞，小脑皮质内的篮细胞、星状细胞和颗粒细胞，视网膜内的水平细胞和无长突细胞，嗅球内的颗粒细胞，脊髓内的闰绍（Renshaw）细胞。在人的中枢神经系统中，局部回路神经元和投射神经元之间的比例大于 3∶1。局部回路神经元多数是抑制性神经元，末梢释放 γ－氨基丁酸、甘氨酸等抑制性递质，在局部神经元回路中起局部反馈抑制作用。

局部神经元回路　由局部回路神经元及其突起构成的神经元之间相互的联系，称为局部神经元回路。神经元局部的连结方式非常复杂，在树突－树突、胞体－胞体、胞体－树突、胞体－轴突及轴突－轴突之间都可以形成突触，可以是化学性突触，也可以是电突触，并组合成：①串联性（或连续性）突触，即一个轴突末端，一方面作为突触前成分传递信息给第二个神经元，但同时又可作为突触后成分，接受另一个神经元的信息。②交互性突触，即两个神经元的树突一部分，既可作为突触前成分传递信息，又可作为突触后成分而接受信息。③混合性突触，既有化学性突触，又有电突触存在（见“突触”条）。

局部神经元回路可有下述三种形式：①由局部回路神经元的部分结构组成，如嗅球的颗粒细胞的树突与僧帽细胞树突之间存在的交互性突触，一个可能起抑制性作用，另一个起兴奋性作用，僧帽细胞通过兴奋颗粒细胞而抑制自身的活动，形成一个局部负反馈回路。②由一个局部回路神经元组成，如脊髓闰绍细胞构成的回路。当前角 α 运动神经元兴奋时，其返回性侧支释放乙酰胆碱，激活闰绍细胞，后者释放抑制性递质（可能是甘氨酸）反馈抑制前角运动神经元的活动，使之及时中止。由于闰绍细胞的轴突也支配相邻的前角运动神经元，所以这种反馈抑制又可以使同一中枢内神经元的活动同步化。③由多个局部回路神经元组成，如小脑皮质内的颗粒细胞→星状细胞或篮细胞→浦肯野细胞等构成的回路。

局部神经元回路中，神经元不一定是一个基本的功能单位，信息的传递可以由神经元的一部分结构（如树突）的活动即可完成。各种类型的突触的存在也说明神经元活动不再有固定的“极性”，即神经冲动由树突和胞体沿着轴突到达末梢，即所谓“功能极性”（神经元学说），这适合于投射神经元。在局部神经元回路

中，轴突不仅可以传出信息，而且可以接受信息，树突和胞体既可以接受信息，也可以传出信息，"功能极性"已不复存在。投射神经元的轴突借助于"全或无"式的神经冲动把信息传递到末梢，通过末梢释放递质或调质影响下一个神经元的活动，但在局部神经元回路中，神经冲动并不是递质释放的必要条件，只要突触膜的去极化程度引起足够数量的 Ca^{2+} 内流，即可引起递质释放。如交互性突触，一个树突的活动通过树 - 树突触作用于另一个树突，使后者产生"等级性"的局部电位，并以电紧张方式扩布，影响附近的树 - 树突触，反过来又作用于前一个树突。这种局部电位的大小可以使递质释放量随之改变。因此，突触传递时的递质释放不一定是"全或无"的，也可以是"等级性"的。

局部神经元回路的生理意义 局部神经元回路是一个独立的功能单位，在局部起着信息的整合作用。如在脊髓中，由闰绍细胞与前角运动神经元组成的局部神经元回路的活动可以防止运动神经元过度兴奋。丘脑内局部回路神经元以树突 - 树突型连接回路的振荡可能与丘脑产生的正 - 负波交替的同步化活动有关，这种活动与丘脑 - 皮质间的节律性慢波形成也有关。新皮质中锥体细胞胞体周围被星形细胞的轴突所包围，星形细胞可以抑制锥体细胞的活动，有人认为如果没有这种反馈抑制，皮质活动将导致癫痫发作。随着动物的进化，局部回路神经元和局部神经元回路的数量均愈益增多，结构也更为复杂，在人脑达到高峰，这可能与复杂的行为和学习、记忆、思维等高级神经活动有关。在个体发生中，大脑皮质面积增加，脑沟回发育，但新的神经元数量却并未明显增多，而主要是树突分支增加，形成大量局部神经纤维网络。有人认为，局部神经元回路的排列紊乱或功能紊乱可以造成先天异常的神经精神症状。

脑电和脑电图

脑电（electrical activity in the brain）是指脑内神经细胞群的电活动，它包括三类电现象：即神经细胞本身的电活动——膜电位及其波动；神经冲动（动作电位）的传导，以及突触传递过程中产生的兴奋性或抑制性突触后电位。由于大脑是一个容积导体，用粗电极从大脑皮质表面（或头皮上）可以记录到神经细胞活动时的电位变化，称为脑电图（electroencephalogram, EEG）。大脑表面可以引导出的电位变化，形式多样，但是从产生电位变化的原因来看，分为两类：一类是由人工给予某种特定刺激所产生的电位变化，称为诱发电位，另一类是在没有任何明显的外加刺激时，脑组织本身产生的持续性节律性电位波动，称为"自发"电活动。虽然称为"自发"，实际上，它还是由连续不断的传入冲动引起的。"自发"性脑电活动有三种电现象：恒电位（几毫伏至几十毫伏，恒定不变）、超慢电波（电位变化幅度以毫伏计，每分钟几次）和较快电波，即一般所称的"脑电波"（以微伏计，每秒几次）。

脑电波的形成及节律活动的产生机制 一般认为脑电波是大脑皮质内神经细胞群同步活动时突触后电位的总和。应用细胞内微电极技术引导大脑皮质神经元电变化，可见到其突触后电位的节律与皮质表面引导的脑电波节律相一致，提示大脑皮质表面电位变化与神经元胞体和树突电位变化密切相关。当皮质浅层的神经细胞群发生兴奋性突触后电位变化时（突触后膜去极化），大脑皮质表面呈负电位，当其发生抑制性突触后电位变化时（突触后膜超极化），大脑皮质表面呈正电位。而大脑皮质深层的神经细胞群发生兴奋性突触后电位或抑制性突触后电位变化时，大脑皮质表面的电位变化恰与前者相反，这可以根据容积导体的原理加以理解。显而易见，单一神经元的突触后电位变化不足以引起皮质表面的电位改变，必须有一大群神经细胞同步的活动，这种同步电活动可以总和形成强大的电场，从而决定着大脑皮质表面的电位变化，产生这种总和的形态基础是大脑皮质锥体细胞排列规律，其顶树突相互平行，方向一致地延伸至大脑皮质表面。

早年，有人认为节律性"自发"放电是皮质神经元固有的特性，大脑神经细胞膜电位的不恒定性也是支持这种所谓自发性冲动发放的一个理由。后来证明，脑组织的各种"自发"活动仍是受到某种刺激的结果。在传入刺激的发动下，由于神经元反馈回路的存在和神经元之间广泛的联系，可在皮质接受区造成节律性电活动，这种节律性活动也存在于丘脑核团，在动物实验中，从丘脑背侧核和它所投射的大脑皮质区域可同时记录到相似节律的电位变化，切断丘脑与大脑皮质之间的联系，脑电波节律立即消失，而丘脑的电位变化节律仍保持。其次，用 8—12Hz 电刺激作用于丘脑非特异投射系统的某些神经核，也可在大脑皮质上广泛引起 8—12Hz 的节律性电活动。如果用 60Hz 的节律刺激，则原来类似 α 波的脑电节律消失，而出现快波，这可能是丘脑与大脑皮层同步化环节受到扰乱的结果。人脑电出现"α 波阻断"亦可能基于这种机制。

Creutzfeldt 提出关于脑电节律机制的假设模式：外周纤维的不规则的传入冲动使丘脑内神经核的细胞放电，通过其主要轴突传向大脑皮质，引起大脑皮质锥体细胞的兴奋性突触后电位（EPSP），如果传入活动同步，则总和的 EPSP 可在大脑皮质表面记录到脑电波。同时，冲动通过丘脑神经元轴突的侧支激活抑制性中间神经元，从而又导致丘脑神经元的超极化状态，这样就产生兴奋 - 抑制周期。此外，这种抑制还受到网状结构上行纤维的控制，当网状结构的传入增多时，可使中间神经元受到抑制，从而导致丘脑神经元脱抑制，向

皮质神经元不断地发放冲动，结果使脑电的节律活动消失，出现低幅快波。

正常脑电图波形 按其频率划分为以下频带(见表)。此外，有时还出现一些波形特殊的正常波。如：浅睡时顶叶可见 3—8Hz 的高波幅双相波，称为驼峰波；中度睡眠时枕叶可见 12—14Hz 的 σ 波(又称纺锤波、梭形波)；睁眼注视其关心的事物，且需要搜寻时，枕叶可见正相三角波(λ 波)等。

正常脑电图波形的波频和波幅

频率范围	名称	幅度	常见场合及部位
0.5—3Hz	δ 波	20—200μV	成人睡眠时可见于颞叶、枕叶，婴幼儿脑电图的主要成分
4～7Hz	Q 波(或称 θ 波)	20—100μV	为少年脑电图的主要成分，成人可见于困倦或精神压抑时，颞、顶叶明显
8—13Hz	α 波	20—100μV	可见于各叶，枕叶较显著，闭眼静息时明显，睁眼时消失(称为 α 波阻断)
14—30Hz	β 波	5—30μV	清醒时脑电图主要成分，额、顶叶显著，积极的精神活动时广泛见于各叶

脑电图的意义 正常脑电图可以反映大脑皮质的功能状态。在兴奋状态时，成人脑电图以 20—25Hz 的低幅快波(β 波)为主。在安静、清醒时出现 8—12Hz 的 α 波，闭眼条件下，α 波更为明显。入睡过程中 α 波小，有时出现 θ 波，完全入睡时则又出现 14—16Hz 低幅 β 波，并有 δ 波，深睡时仅有 δ 及 θ 慢波。正常儿童脑电图变异较大，新生儿主要为低幅慢波，随年龄的增长，约 4—6 岁时出现 α 波，并逐渐增多，至 10 岁左右已基本上接近成年人的 α 节律。故儿童脑电图中出现 θ 波和 δ 波不能被视为异常。脑电图在诊断疾病时，主要有两类表现：即产生异常波形(如棘波、尖波)或正常波形出现在不应出现的场合，如成人清醒时出现慢波。在现代技术条件下，大多数癫痫病例可依据脑电图中出现痫样放电的异常波形而诊断，这种痫样放电包括：①棘波(spike wave)：时程在 80ms 以下，幅度 50—150μV。波的升支及降支极陡峭，可单个或节律性出现，多见于颞叶癫痫。一般认为出现高幅度、短周期的负向棘波的部位常为靠近癫痫病灶部位。②尖波(sharp wave)：时程为 80—200ms，幅度 100—200μV，波顶较钝，升支较陡，而降支较缓，其与棘波均系由于皮质神经元高度同步化高频放电的结果，但尖波可能是发生在癫痫病灶较深，同步化延长的场合。③棘慢波综合(spike and slow wave complex)：即在棘波之后紧跟一个慢波，或次序相反，慢波时程达 200—500ms，幅度 100—200μV。④尖慢波综合(sharp and slow wave complex)：慢波时程达 500—1000ms。上述两种综合波，若局限性出现在皮质某个部位，多为局限性癫痫，散在性者则多见于长期癫痫大发作而未控制，若两侧同步性出现者多为小发作。脑电图在病灶定位上的应用，除癫痫外尚广泛用于脑肿瘤、脑血管硬化、脑组织硬化、外伤瘢痕等。例如：脑肿瘤或脑组织坏死部位出现 δ 波，病灶周围出现 θ 波。据统计，大脑半球肿瘤患者的脑电图异常率可达 90%以上，定位正确率可达 80%—90%。在 CT 检查尚未普及的条件下，脑电图记录仍不失为一有用的诊察手段。

脑诱发电位

对感觉系统或脑的某一部位，在给予或除去刺激时引起的脑电位变化均可称为诱发电位(evoked potential)。但刺激所引起的脑电位反应有非特异性和特异性两种，前者是对不同刺激产生相同的反应，如声音等各种刺激在清醒时均可引起脑电 α 波减弱或抑制，在睡眠时引起 κ 综合波。而特异性反应则尚具有下述一些特点，一般所称脑诱发电位系指特异性脑电位反应。

诱发电位的基本特点 诱发电位与自发电位比较有下列的不同之处：①有明确的内、外环境刺激。②有较恒定的潜伏期，其长短取决于刺激引起冲动发放所需时间，冲动沿神经传导的速度，刺激点与记录点之间的距离，传导途径中突触的数目，每个突触延搁的时间。上述诸因素中以突触延搁时间最易改变，可随刺激之强弱及中枢功能状态之不同而变动在0.5—0.9ms 之间。③各种感觉刺激引起的诱发电位，在脑内各自可有一定的空间分布，这是由其解剖通路决定的。④某种刺激引起的诱发电位有一定的反应形式，不同感觉系统中，反应的形式也不同。

研究诱发电位的意义 (1)了解诱发电位产生的机制：诱发电位作为脑电活动的一种表现，对其波形特征和产生的机制有必要阐明。

(2) 以诱发电位为指标研究中枢神经系统的结构与功能，包括：①兴奋传导的途径。②兴奋传到大脑皮质或皮质下中枢的部位(功能定位)。③观察传导速度及潜伏期，判断传导中有无阻滞。④根据兴奋被加强或减弱，判定中枢及传导途径之功能状态和有无病理过程发生。⑤兴奋到达中枢时引起何种后果。⑥伴随思维及随意运动产生的诱发电位的发现，有助于对人脑心理活动及行为的研究。

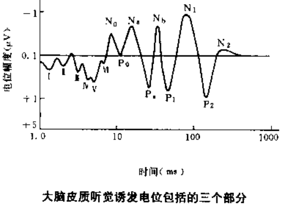
几种常见的脑诱发电位 对某一刺激，头皮上较广泛区域均可能记录到相应诱发电位，但不同区域

的波形及振幅有所差异，且有一中心区，该区内诱发电位幅度最大。通常按感觉刺激的形式将诱发电位分为：

体躯感觉诱发电位（SEP） SEP系指刺激皮肤或外周体躯感觉神经（正中神经、尺神经、腓总神经等）时，在皮质相应投射区（或头皮上）记录到的诱发电位。在动物实验中，根据波形出现先后及其可能来源可区分三种成分，即主反应、次反应和后发放。主反应为先正后负的波，潜伏期短（约10ms）而固定，其不应期亦短暂。主反应的投射区域局限，有中心区。次反应系跟随主反应之后的续发反应，深麻醉时明显，潜伏期长而多变（约30—80ms），无中心区，可在皮质大部分区域同时出现，其不应期长。后发放系在主、次反应之后的单相周期波动，多在主反应后0.1—0.2s出现，且往往可重复产生多个，其周期节律通常为8—12次/s。临床上从人头皮上引导出的SEP波形比较复杂，是一组多相电位。通常在约60ms内有4个正波或3个负波，其波幅一般在0.9—8μV范围内。

视觉诱发电位（VEP） VEP系指光照视网膜时从两侧后头皮上记录到的诱发电位，在枕叶最为明显。闪光刺激所诱发的VEP包括早期小的正波及其后跟随大的负－正复合波，最后为节律性的与闪光同步的后发放。这一组波的正常变异较大，其波幅和潜伏期受闪光能量大小的影响，所以在临床应用上受到一定限制。近年广泛应用模式翻转刺激技术，其诱发的皮质VEP波形成分简单，正常时是一个负－正－负三相复合波，中间的正波最明显而稳定，因此，这种VEP常作为神经科和眼科的辅助诊断的手段。

听觉诱发电位（AEP） AEP系指短声刺激时在头皮上记录到的由听觉通路所产生的诱发电位活动。这是一组约有15个正负波的多相电位变化（见图）。按



大脑皮质听觉诱发电位包括的三个部分
（按对数坐标作图）
峰Ⅰ～Ⅵ为远场电位；峰N_0～N_b为MLP；
P_1～N_2为SCP

潜伏期长短可分为三部分。在前10ms内为“早成分”，它包括6—7个振幅低于1μV的很小的波，它们是听神经和脑干的电活动，通过容积导体扩布，而在远隔的头顶部引导出的电位变化，故为一种远场电位（远场听反应），亦称脑干电位（brainstem evoked potential，BSEP）。在其后的潜伏期为12—50ms的几个波称作中等潜伏期电位（middle latency potential，MLP），可能起源于丘脑非特异核团、内侧膝状体和听皮质。在刺激后约100ms出现一负波（N_{100}），约160ms时有一很大的正波（P_{160}），它们及其后的负波总称为“晚成分”（或皮质慢电位slow cortical potential，SCP），系反映皮质投射区神经活动的电位。皮质慢电位的N_{100}负波和P_{160}正波很大而易于识别，但其变异较大，易受注意、情绪、睡眠、麻醉等状态影响，且近来有人发现其他感觉如视觉、触觉、痛觉等亦可引起类似长潜伏期的电位变化，所以AEP作为测定听阈指标的意义有所减小。目前，广泛引起重视和研究较多的主要是脑干电位。

正常人的脑干电位系6—7个正相波，分别以Ⅰ、Ⅱ、…Ⅵ标志，其波峰潜伏期，除Ⅰ波为1.4—1.6ms，以后各波间隔均约0.8—1.2ms。一般声强在20dB时最先出现Ⅴ波，以后随刺激的增强出现其他波，声强达80dB时各波都可出现。目前根据动物听觉传导通路各部位的电位引导和损毁实验结果，并对照临床脑干疾病的观察，结合CT诊断及病理解剖资料，基本上认为脑干电位各波依次分别反映听神经（$N_Ⅰ$波）、耳蜗核（$N_Ⅱ$波）、上橄榄复合体（$N_Ⅲ$波）、外侧丘系腹核和前橄榄区（$N_Ⅳ$波）、下丘（$N_Ⅴ$波）、丘脑和内侧膝状体（$N_Ⅵ$波）以及听放射的电活动。脑干电位的测定在神经科学的基础研究及临床诊断上均有较大的意义，它是研究听觉生理的重要方法，更是有关临床学科的辅助诊断手段。根据脑干电位各波的潜伏期、波间期、波幅、波的出现与否，以及两侧差异，可以早期对听神经和脑干功能的变化进行判断。例如，应用记录脑干电位可以研究婴幼儿中枢神经系统的发育，通常出生后各波分化渐趋于明显，潜伏期亦逐渐缩短，阈值降低，约2岁时才接近成人水平，早产儿则潜伏期明显延长。由于这种测定可在婴幼儿睡眠中进行，所以不仅在成人，尤其在婴幼儿的听力测定及听力受损性质的判断上，更是一种客观、准确、方便的指标。另外，对脑干占位性病变，以及脱髓鞘病、脑血管病等的早期诊断也可提供有价值的信息。

神经递质

神经递质（neurotransmitter）简称递质（或介质），是指体内传递神经冲动的一类化学物质。递质主要在神经元中合成，储存于突触内。当神经冲动到达时，由神经末梢的突触前膜释放，作用于下一级神经元或靶细胞，从而产生生理效应。递质的作用开始快，消失也快，使突触传递进行得十分快速，保证了中枢和周围神

经系统的高度灵活性。经典的递质主要有：乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺、5－羟色胺、γ－氨基丁酸和甘氨酸等。

乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)为中枢和外周胆碱能神经的递质。

ACh的体内过程　ACh在胆碱能神经末梢的胞质内合成，其过程如下：胆碱＋乙酰辅酶A $\xrightarrow{胆碱乙酰化酶}$ 乙酰胆碱＋辅酶A。胆碱是合成ACh的前体，主要靠血液提供。胆碱不易透过细胞膜，需要一种高亲和力载体的转运。合成ACh所需的胆碱主要由此途径转运。因此胆碱的高亲和力载体认为是合成ACh的限速因子。密胆碱(hemicholine)抑制这种高亲和力摄取，可抑制ACh的合成。合成的ACh即转运到囊泡内储存，也有一小部分以游离的形式存在于神经末梢的胞质中。一般认为神经冲动所致的ACh释放是通过出胞(exocytosis)方式，即当神经冲动到达末梢时，囊泡与突触前膜融合形成裂孔，通过裂孔将囊泡内容物包括ACh一并排入突触间隙。释出的ACh主要在乙酰胆碱酯酶的催化下水解而消除。乙酰胆碱酯酶的作用为使ACh的酯键断裂，形成胆碱和乙酸，胆碱可被突触前膜摄取作为合成ACh的原料。

胆碱酯酶抑制剂能与胆碱酯酶结合，使酶再不能水解ACh，造成ACh积聚，产生ACh样作用。胆碱酯酶抑制剂中有些为自杀性底物抑制剂，如毒扁豆碱、新斯的明等，它们与酶作用的产物与酶共价结合而抑制酶的活性；各种有机磷酸酯常与酶结合后难以被水解，作用持久，均为不可逆性抑制。

胆碱受体　即乙酰胆碱受体。根据对毒蕈碱(muscarine)和烟碱(nicotine)的反应不同分为毒蕈碱受体(M受体)和烟碱受体(N受体)。以后M和N受体又各再分为M_1和M_2以及N_1和N_2受体，它们在中枢和周围神经内均有分布。N受体是第一个得到纯化的受体，它是一种糖蛋白，由4—5个亚单位共同围成一个离子通道(Na^+通道)，构成一组配体门控的受体。M_1与M_2受体则属另一种类型，受体蛋白的肽链7次穿越细胞膜构成一组7次跨膜的受体。与胆碱受体结合后产生与ACh相似作用的药物称胆碱受体激动药。激动M受体的药物有毛果芸香碱、氨甲酰胆碱等；激动N受体的药物有烟碱等。与胆碱受体结合后阻断受体，从而产生与ACh相反作用的药物称胆碱受体阻断药。M受体阻断药如阿托品等，N_1和N_2受体阻断药分别如美加明和琥珀酰胆碱等。

ACh的功能　体内胆碱能系统对人体重要功能起着调节作用。中枢和周围胆碱能系统的功能不全相同。中枢胆碱能系统的功能有调节呼吸活动、心血管活动、感觉和运动功能，维持觉醒和睡眠周期，增进学习和记忆，参与镇痛等。周围胆碱能系统的功能为心脏抑制、皮肤粘膜和内脏血管舒张、血压降低，支气管和内脏平滑肌收缩，瞳孔缩小，有利于机体休整。大量则引起神经节兴奋和肾上腺髓质分泌增加。

去甲肾上腺素　去甲肾上腺素(noradrenaline, norepinephrine, NA, NE)为去甲肾上腺素能神经的递质。

NA的体内过程　(1) NA的生物合成：NA是在去甲肾上腺素能神经元内合成，首先在胞质内经酪氨酸羟化酶催化，由酪氨酸形成多巴(dopa)，再经多巴脱羧酶催化，形成多巴胺(dopamine)，多巴胺进入囊泡，于囊泡内在多巴胺－β－羟化酶的催化下最后形成NA，储存在囊泡中。合成过程总结如下：

酪氨酸 $\xrightarrow{酪氨酸羟化酶}$ 多巴 $\xrightarrow{多巴脱羧酶}$ 多巴胺 $\xrightarrow{多巴胺-\beta-羟化酶}$ NA。将上述三种酶进行比较，多巴脱羧酶含量最多，活性最高，多巴胺－β－羟化酶次之，以酪氨酸羟化酶最低，因而，后者是NA合成过程中的限速因子。酪氨酸羟化酶抑制剂α－甲基酪氨酸等抑制酪氨酸羟化酶的活力可有效地减少NA的合成。多巴胺－β－羟化酶抑制剂双硫醒和多巴脱羧酶抑制剂α－氟甲基多巴等也可抑制NA的合成，但效果不及酪氨酸羟化酶抑制剂。此外，利血平抑制NA在囊泡的储存，使囊泡内储存的NA逐渐减少以至耗竭，使肾上腺素能突触传递受阻。上述药物均使肾上腺素能神经的功能减弱。

(2) NA的释放、摄取和酶解失活：一般认为神经冲动所致的NA释放也是通过出胞方式。释出的NA一部分与受体结合产生效应，大部分(75%—90%)立即被突触前膜摄取，并进一步进入囊泡而储存起来，小部分被酶破坏。体内有两种促进NA降解的酶，即单胺氧化酶(MAO)和儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)。体内NA经MAO和COMT的代谢，其终产物在中枢神经以3－甲氧基4－羟基苯乙二醇(MHPG)为主，在周围神经则以3－甲氧－4－羟扁桃酸(VMA)为主。胍乙啶等可阻碍NA的释放，从而减弱肾上腺素能神经冲动的传递；反之，可卡因和丙咪嗪等阻止NA回收入突触前膜，从而发挥NA的作用。

NA受体　肾上腺素受体可分为α肾上腺素受体(α受体)和β肾上腺素受体(β受体)。α和β受体又各分为α_1、α_2和β_1、β_2受体。上述四种受体均存在于突触后膜，而α_2受体还存在于突触前膜，对NA的释放和合成起着调节作用。近年来对肾上腺素受体本质的研究有很大进展，β_1、β_2和α_2受体的一级结构已被阐明，它们的受体蛋白的肽链均7次穿越细胞膜，与M_1和M_2胆碱受体一样，均属7次跨膜的受体。肾上腺素受体激动药和阻断药根据它们对受体亚型的选择性不同，择要列表(表1)。

NA的功能　体内中枢和周围的肾上腺素能系统的功能不全相同，中枢肾上腺素能系统参与心血管功

能、痛觉和体温等的调节。外周肾上腺素能系统的功能为:心脏兴奋、皮肤粘膜和内脏血管收缩、冠状血管舒张、血压升高,支气管和内脏平滑肌舒张,瞳孔扩大,有利于应付紧急情况。

表1 NA受体激动药和阻断药

	激动药	阻断药
α受体		
非选择性	NA	酚妥拉明(phentolamine)
α_1 选择性	甲氧胺(methoxamine)	哌唑嗪(prazosin)
α_2 选择性	可乐宁(clonidine)	育亨平(yohimbine)
β受体		
非选择性	异丙肾上腺素(isoprenaline)	心得安(propranolol)
β_1 选择性	多巴酚丁胺(dobutamine)	氨酰心安(atenolol)
β_2 选择性	舒喘宁(salbutamol)	甲氧丁胺(butoxamine)

多巴胺 (dopamine,DA)是中枢神经的一种递质,近年来发现在视网膜、甲状旁腺、垂体中间部等也存在DA受体,提示DA也是存在于某些周围组织的递质,这方面的研究还不多,有待深入。由于DA是NA合成过程中的一个中间产物,因此其生物合成、囊泡储存、摄取和释放过程均与NA极为相似。DA在体内失活也有MAO及COMT两种酶的参与,与在NA降解时相似,但代谢产物不同。NA的代谢产物以MHPG及VMA为主,而DA则以高香草酸(HVA)为主。影响上述各过程的药物也与NA相似。

DA受体 DA受体存在两种亚型,即D_1和D_2受体。D_1受体存在于突触后膜与腺苷酸环化酶伴随在一起,D_2受体则与腺苷酸环化酶无关,在突触前后均有存在。周围组织中,在视网膜和甲状旁腺中发现D_1受体,在垂体中间部发现D_2受体。DA受体的激动药有去水吗啡等,SKF38393对D_1受体具有选择性激动作用,而RU24926则对D_2受体具有选择性激动作用。DA受体的阻断药有氟哌啶醇等,而SCH23390和舒必利则分别对D_1和D_2受体具有选择性的阻断作用。

DA的功能 中枢DA能系统的功能与维持躯体运动有关。如阻断动物脑内的DA受体可使运动减少。当人类黑质致密区的DA神经元退变超过80%就出现帕金森症,表现为运动不能,肌肉僵硬和震颤。此外,对人和动物的行为、情绪和精神活动都有调节作用,对内分泌功能,如催乳素、黄体生成素、促卵泡激素等的分泌也有调节作用。在外周,DA通过兴奋心脏的β_1受体、肾血管等的DA受体,兴奋心脏,增加肾血流量,适用于中毒性、出血性和心源性休克的治疗。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT) 动物体内的5-HT,约99%存在于外周,仅1%存在于中枢神经系统。但由于5-HT不易透过血脑屏障,使外周和中枢的5-HT成为独立的两个系统。外周5-HT的生理功能至今不明确。下面将主要讨论中枢5-HT。

5-HT的体内过程 (1) 5-HT的合成:5-HT在5-HT能神经元内合成,首先在胞质内经色氨酸羟化酶的催化,由色氨酸形成5-羟色氨酸,再经5-羟色氨酸脱羧酶的催化形成5-HT。上述两种合成酶进行比较,以色氨酸羟化酶的特异性强,含量少,活性低,是5-HT合成过程中的限速因子。对氯苯丙氨酸(pCPA)选择性地抑制色氨酸羟化酶,抑制5-HT的合成,5,6-双羟色胺(5,6-DHT)和5,7-双羟色胺(5,7-DHT)选择性地损毁5-HT能神经纤维,使脑内5-HT含量降低。上述药物均使5-HT能系统功能降低。

(2) 5-HT的摄取和储存:5-HT神经末梢有专一的转运系统(5-HT泵)主动摄取和储存5-HT,5-HT释出至突触间隙后大部分被突触前膜摄入胞质液内,并进一步进入囊泡而储存。氟赛汀(fluoxetine)和氯丙咪嗪等可抑制5-HT回收入突触前膜,是5-HT的膜泵抑制剂。其中以氟赛汀的特异性较强。利血平在抑制NA和DA囊泡储存的同时亦抑制5-HT的储存。

(3) 5-HT的降解代谢:脑内5-HT经MAO氧化脱氨生成5-羟吲哚乙酸(5-HIAA),这是中枢5-HT的主要代谢途径。因此单胺氧化酶抑制剂如优降宁和氯吉宁(clorgyline)等可有效地抑制5-HT的降解代谢。

5-HT受体 5-HT受体亚型可分为$5-HT_1$、$5-HT_2$和$5-HT_3$三种,根据对特异的激动药和阻断药选择性的不同,又将$5-HT_1$受体分成$5-HT_{1A}$、$5-HT_{1B}$、$5-HT_{1C}$和$5-HT_{1D}$四种。它们的受体激动药和阻断药如表2:

5-HT的功能 5-HT对中枢神经系统的作用十分广泛,有提高痛阈、增进睡眠、调节体温、调节垂体肾上腺系统和垂体性腺系统的功能,此外,精神症状和智力障碍也可能与脑内5-HT代谢失常有关。外周5-HT的功能尚不清楚。

表2 5-HT受体激动药和阻断药

	$5-HT_{1A}$	$5-HT_{1B}$	$5-HT_{1C}$
激动药	5-HT 8-OHDPAT	RU24969 5-HT	(+)-S-α- 甲基-5-HT
阻断药	methiothepin	21-009 methiothepin	mesulergine

	$5-HT_{1D}$	$5-HT_2$	$5-HT_3$
激动药	5-CT 5-HT	(+)-S-α- 甲基-5-HT	α-甲基-5-HT
阻断药	metergoline	ketanserin	ICS205-930 MDL72222

氨基酸类递质 在中枢神经内的一些氨基酸具有突触传递的功能,它们是γ-氨基丁酸(GABA)、甘氨酸、谷氨酸和天冬氨酸,其中GABA和甘氨酸为中枢神经系统内抑制性递质,而谷氨酸和天冬氨酸则为兴奋性递质。

(1) 抑制性氨基酸:GABA主要存在于脑和脊髓,其他组织很少。GABA系由谷氨酸经谷氨酸脱羧酶催化脱羧而成。目前尚未发现储存GABA的囊泡,可能系直接自神经末梢的胞质内释出,作用于GABA受体,然后发挥生理效应。目前认为GABA受体有$GABA_A$和$GABA_B$两种。蝇蕈醇和荷包牡丹碱分别为$GABA_A$受体的激动药和阻断药;氯苯氨丁酸则为$GABA_B$受体的激动药,尚未找到典型的$GABA_B$受体阻断药。GABA能系统的生理功能为引起中枢神经系统包括脑和脊髓的抑制。此外,对痛觉和垂体激素的分泌有调节作用。

甘氨酸在脊髓中含量较高,对脊髓及低位脑干神经元有抑制作用,对皮质神经元无作用。甘氨酸在线粒体内由丝氨酸或乙醛酸合成。它的释放过程所知甚少。脊髓存在甘氨酸受体,β-丙氨酸和牛磺酸为其激动药,士的宁为其阻断药。甘氨酸是脊髓和低位脑干的抑制性递质,阻断甘氨酸受体或抑制甘氨酸的释放均可导致惊厥。

(2) 兴奋性氨基酸:谷氨酸及天冬氨酸对中枢神经的神经元有兴奋作用。由于谷氨酸和天冬氨酸的作用相互交叉,有人认为不适宜直接作为配基来研究它们的受体,而应用一些脑内不存在,选择性高、兴奋性强的氨基酸来命名受体以进行研究。一般以N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)命名,称NMDA受体;而将从植物药中提取的海人藻酸(kainic acid)等其他受体合称非NMDA受体。它们都是离子型受体,受体激活时,Na^+、Ca^{2+}通过受体偶联通道内流,进入膜内,K^+外流进入膜外。NMDA受体阻断药有AP_5和AP_7等,非NMDA受体阻断药有γ谷氨酰甘氨酸(γDGG)等。另一大类受体是代谢型受体,与G蛋白偶联。

递质与疾病 在一些神经疾病和精神病患者的脑组织或脑脊液中,神经递质呈规律性的增多或减少。如在老年性痴呆患者大脑皮质ACh和5-HT以及蓝斑的NA降低,缩胆囊肽(CCK)增多。在帕金森(Parkinson)症患者黑质和纹状体的DA、ACh、CCK等均有减少。在精神分裂症患者纹状体的DA增多,而GABA减少(表3)。

表3 一些神经、精神疾病患者脑组织和脑脊液内神经递质含量的变化

神经递质	Alzheimer痴呆	Parkinson病	Huntington舞蹈病	精神分裂症	癫痫	疼痛
ACh	↓(大脑皮质)	↓(纹状体)	↓(纹状体)		↑(CSF)	
GABA	↓(CSF)		↓(新纹状体)	↓(纹状体)	↓(CSF)	
NA	↓(蓝斑)	↓(黑质)	↑(纹状体)		↑(CSF)	
5-HT	↓(大脑皮质)	↓(黑质)				
CCK	↑(大脑皮质)	↓(黑质)	↓(苍白球、黑质)			
DA		↓(黑质、纹状体)	↑(纹状体、黑质)	↑(纹状体)	↓(CSF)	
甲啡肽		↓(黑质、纹状体)	↓(纹状体)			
亮啡肽						↓(CSF)
P物质		↓(黑质)	↓(黑质)	↑(CSF)	↑(脑组织)	
TRH			↑(新纹状体)			
血管紧张素Ⅱ			↓(黑质、纹状体)			
谷氨酸					↑(CSF)	
内啡肽				↑或↓(CSF)		↓(CSF)

众多神经递质调节着机体的功能,它们与一些疾病也密切相关,近年来递质体内代谢、受体结构和功能、受体激动药和阻断药的研究都取得很大的进展,还在向纵深发展,这将为阐明递质的生理功能和在疾病中的意义,以及疾病的治疗带来新的信息。

神经肽

神经肽(neuropeptides)是指神经组织中参与传递信息的生物活性肽,可分为三种类型:①神经元中合成,作用于非神经元的靶细胞。②非神经元合成,作用于神经元。③神经元中合成,作用于神经元。在神经组织中,它们既发挥激素的作用,又可以是递质或调质(modulator),甚至在不同的部位发挥不同的作用,无论在分布及功能上均十分广泛,目前已知的神经肽有50多种,还不断有新的神经肽发现。

脑中神经肽大多含量在10^{-12}—10^{-5}mol/mg蛋白质,较经典神经递质要低,由于其分布具有相对的区域性,可能在某些局部脑部位的浓度可以很高。

神经肽的体内过程与经典递质有显著的不同,即不是在神经末梢合成,释放后也一般不重摄取。它首先在胞液的核糖体合成大分子的前体蛋白,进入内质网及高尔基体进行翻译后加工,储存在囊泡,经轴浆流转运到末梢。在转运过程中继续进行酶切等加工步骤,形成有活性的神经肽。释放过程则与递质类似,并受到脑内胺类递质的调节。

酶降解是神经肽灭活的主要方式,脑突触部位的细胞质膜上存在多种特异的氨肽酶、羧肽酶和内肽酶,使神经肽降解、灭活,对神经肽功能起着重要的调节作用。

由于神经肽分布广,功能复杂,至今尚无十分合理的分类方法。通常根据其最初发现的来源分为下丘脑激素、垂体激素、脑肠肽、内阿片肽等,除此之外,还有血管紧张素Ⅱ、缓激肽、心房肽、睡眠肽、神经肽Y、降钙素基因相关肽等。

垂体肽 如前叶分泌的促甲状腺素、促肾上腺皮质激素、α促黑激素、生长激素、催乳素、黄体生成素,以及后叶分泌的催产素和加压素(抗利尿素)等,传统称作垂体激素(见“垂体”条),但他们在脑和脊髓中也有分布,其效应不但涉及内分泌功能,对神经系统也有明显的作用,故也归入神经肽,总称垂体肽类。例如:ACTH的传统功能为维持肾上腺皮质结构的正常生长,并促进其合成和分泌肾上腺皮质激素。近年来研究发现ACTH可增强觉醒,改善注意力,提高短期记忆的功能。加压素对神经系统则可延缓条件反射的消退,从而有巩固记忆的功能,而催产素的作用则与此相反,对抗加压素对记忆的影响,是一种促进遗忘的神经肽。

内源性阿片样肽(endogenous opioid peptides) 简称内阿片肽,是一类内源性的,具有吗啡样活性的神经肽。除了垂体可以释放β内啡肽外,已从脑内和外周组织中找到了多种内阿片肽。按其前体不同,大致可分成三类:①内啡肽类,如β内啡肽,其前体为阿黑皮素原(POMC)。②脑啡肽类,如甲啡肽、亮啡肽、甲八肽和甲七肽,其前体为脑啡肽原(proenkephalin)。③强啡肽类,如强啡肽A和强啡肽B等,其前体是强啡肽原(prodynorphin)。

内阿片肽对机体起着神经递质、神经调质或神经激素的作用,因而其生理作用极为广泛,几乎遍及体内各个系统。其主要的功能为:①镇痛作用,β内啡肽主要作用于脊髓以上水平,强啡肽作用于脊髓水平,脑啡肽则可作用于脑和脊髓水平,产生镇痛效应。②精神活动的调节,可引起欣快感,大剂量则导致木僵。③呼吸的抑制作用,脑啡肽对中枢及外周的化学感受器如颈动脉体有很强的抑制作用。在正常情况下,内阿片肽对呼吸的作用不明显,在应激时,内阿片肽大量释放,则呼吸抑制,尤其是对新生儿的呼吸功能影响更大,新生儿的呼吸异常及婴儿猝死综合征都与内阿片肽有关。④心血管活动的调节:β内啡肽及脑啡肽注入脑室可致暂时的血压升高及心率加快,然后出现持久的血压下降及心率减慢,可能参与应激状态下体克的发生。原发性高血压则可能与甲啡肽减少有关。⑤摄食与饮水的调节:应激时可致多食与内阿片肽释放增加有关,此外,也可引起烦渴多饮的现象。先天性肥胖小鼠的垂体后叶中强啡肽及亮啡肽显著升高,提示强啡肽等促进多食多饮,可能是导致肥胖的重要因素。⑥免疫功能的调节:在整体中,内阿片肽有抑制自然杀伤细胞(NK细胞)的功能。杀伤细胞能杀伤肿瘤细胞,应激状态下大量释放的内阿片肽可抑制此种免疫机制,故能促进肿瘤的发展,癌症患者的绝望情绪可能由此而加重了病情的发展。

阿片受体存在多种类型,目前已发现的类型有μ、δ、σ、κ和ε五种,较公认的为μ、κ和δ三种,各类型阿片受体还可进一步分出亚型,如μ_1、μ_2。各种内阿片肽对受体类型的激动的选择性不同:β内啡肽、甲七肽和甲八肽对μ和δ激动均有受体作用,而亮啡肽对δ受体选择性最高,甲啡肽次之,强啡肽A_{1-8}对κ受体的选择性最高,上面提到的内阿片肽均属阿片受体激动药,纳洛酮则为阿片受体阻断药,对μ类型的阻断作用最为显著。阿片受体各种类型的生理功能有所不同(见表)。

下丘脑激素 不少下丘脑激素除了调控各种相应的垂体激素释放外(见“下丘脑激素”条),也存在于下丘脑以外的脑组织,并且有特定的生理作用。如促肾上腺皮质激素释放激素还存在于隔区、脑室周围和脑干等,具有中枢兴奋作用和体温调节作用。生长抑素在脑内分布很广,也存在于脊髓后根神经节,可兴奋皮质、海马及纹状体的神经元,阿耳茨海默病病人的海马、颞中回及额皮质的生长抑素显著减少。促甲状腺素释放激素在脑中分布也很广,甚至有人提出它是一种神经递质,在脑中具有促觉醒、促运动、升体温的作

用，影响人类行为，能引起暂时精神欣快、情绪暴躁等。促性腺激素释放激素在脑内可能有促进性行为的直接影响。

3种阿片受体的功能

功　　能	受体类型	受体的脑内部位
摄食	μ,δ和κ	腹侧被盖区
心血管活动的调节	μ,δ和κ	孤束核
水平衡：利尿	κ	下丘脑或垂体，
抗利尿	μ	也可能在肾(κ受体)
呼吸抑制	μ_2	脑干
镇痛	μ_1和δ	脊髓，脑
	κ	脊髓
内分泌：生长激素释放↑	δ	下丘脑或垂体
催乳素释放↑	μ_1和κ	
运动	μ和κ	脑内多巴胺能系统
体温降低	μ_1	下丘脑

前述垂体后叶的催产素及加压素，实质上也是下丘脑激素，许多脑肠肽乃至胰岛素也以下丘脑中含量较丰富，所以也应属于下丘脑激素，在脑中发挥各种神经肽的功能。

脑肠肽　在哺乳动物脑中发现的胃肠道激素越来越多，如促胃液素、促胰液素、血管活性肠肽、缩胆囊肽、铃蟾肽、促胃动素，以及胰岛素及胰高血糖素等，它们在脑内分布有相对的区域性，如血管活性肠肽及缩胆囊肽虽然广泛分布于脑的各部位，但以大脑皮质含量最高，而胰岛素则主要存在于下丘脑。

(1) 缩胆囊肽(CCK)：是一种含量最高的脑肠肽，结构上有其特点，肠内释放CCK，主要是33肽(CCK_{33})，脑内则主要是8肽(CCK_8)。除了皮质外，海马、杏仁核及其他边缘系统结构含量也较多。CCK常与经典递质(多巴胺等)和其他神经肽(P物质、脑啡肽、催产素等)共存而发挥作用。其生理功能主要有镇痛、抑制摄食，以及锥体外系运动功能的调节。许多证据支持CCK_8是一种神经递质，由于它能引起锥体细胞兴奋，可能是皮质神经元的兴奋性递质。但在癫痫及惊厥性疾病，低浓度CCK_8就能促进大脑皮层中γ-氨基丁酸的释放，因此有抗惊厥、镇静作用。缩胆囊肽能神经纤维直接与毛细血管基膜接触，影响血管的舒缩，对垂体前叶则有促进生长激素、ACTH及促乳素释放的作用，但抑制甲状腺素的分泌。

(2) P物质(substance P, SP)：是最早(1931年)发现的一种神经肽，有短暂的降血压作用，当时推测其为肽类物质(peptide)，故名P物质，1971年阐明其结构为11肽，C端6肽为其活性部位。脑中分布广泛，以下丘脑、松果体、黑质及脊髓灰质中较丰富。SP也存在于感觉神经纤维末梢和初级传入纤维的末梢，是C类纤维的神经递质或调质。在自主神经节中含量也很高。在中脑黑质，SP能促进多巴胺能神经元释放多巴胺，调节锥体外系的运动功能，震颤性麻痹(Parkinson病)患者的纹状体和黑质中SP减少，而遗传性慢性舞蹈病(Huntingtons chorea)患者的苍白球及黑质中SP几乎完全消失。感觉神经初级传入纤维末梢释放的SP与伤害性信息的传递有关，由于只能使神经细胞产生缓慢的去极化，故也可能是痛阈的调质。已经证明，SP低剂量时可引起内阿片肽释放而有止痛作用，但大剂量时可直接兴奋感觉神经元而导致痛觉过敏，甚至掩盖了内阿片肽的镇痛作用。SP在消化道中以十二指肠及结肠最为丰富，属于脑肠肽，由内分泌细胞分泌。它能促进唾液分泌，收缩肠平滑肌，药理剂量时能抑制胰岛素分泌。感觉神经C纤维末梢中SP含量也很高，释放后可增加毛细血管的通透性，并促使肥大细胞释放组胺参与局部的炎症反应。

生物合成SP的前体为速激肽原A(protachykinin A)，酶切降解时可产生SP及神经激肽A(neurokinin A，又称K物质)，故SP与神经激肽同属激肽类脑肠肽。

(3) 神经降压肽(neurotensin, NT)：是一种具有明显降压作用的单链13肽，C端5肽就具有活性，较长的肽链可增强分子的稳定性。存在于中枢神经内，在下丘脑视前区及正中隆起、杏仁中央核、伏核、终纹床核(沿终纹分布的长形细胞群，位于穹窿柱外侧，前连合背侧)及脊髓后角的胶质区含量较高。脑内给NT引起降压、镇痛、体温下降等作用。在脑中可能是作为神经递质或调质而发挥作用的。此外，还能促进垂体释放生长激素及催乳素等。

神经降压肽大多分布在胃肠道中，以回肠含量最高，空肠次之，由神经细胞产生。对胃肠道的作用比其降压作用更为显著，能抑制促胃液素引起的胃酸分泌。此外，它对胃肠运动有抑制作用，但能增强胰液及肠粘膜HCO_3^-的分泌。此种作用与P物质相似，有可能神经降压肽是通过P物质来发挥其作用的。

神经降压肽的降压作用比较复杂，可出现短时间血压下降后，血压又上升，不久又持久地下降，这与组胺的释放有关。神经降压肽通过肥大细胞释放组胺，也能使血管通透性增加。

其他神经肽

(1) 心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)：又称心钠素或心房肽，肽链可由19肽至28肽组成，均由心房钠肽原酶切加工而产生。ANP的生理功能有排钠、利尿、降低血压，在水盐平衡和心血管活动中起着调节的作用。当细胞外液量和Na^+浓度升高时，血量增加，血压升高，导致心房内压升高，则可刺激心房细胞释放ANP，作用于肾脏，产生利钠、利尿作用，同时又使血管扩张，血压下降，从而维持了血压和水盐代谢的平衡。它们既存在于心房肌细胞、心室肌细胞，亦存在于脑内。在脑内以边缘系统和与心血管活动调节有关的脑

区，如孤束核、下丘脑室旁核、下丘脑沿第三脑室的前腹侧壁尖端等处含量较高。ANP 在脑内也参与水盐代谢的调节，它能调节垂体释放醛固酮和加压素，调节血管紧张素Ⅱ引起的饮水反应。

(2) 血管紧张素Ⅱ(见"肾上腺皮质激素"条)：脑内存在肾素－血管紧张素系统。脑内分泌血管紧张素Ⅱ的胞体主要在室旁核和视上核，其末梢终止在正中隆起。下丘脑、杏仁核、丘脑等也有血管紧张素Ⅱ的存在。向脑脑室内注入血管紧张素Ⅱ可引起饮水的行为、交感神经活动增强和加压素释放等，这些因素都可导致血压升高。血管紧张素Ⅱ的中枢和外周作用都说明它在高血压发病中的重要作用。

(3) 降钙素基因相关肽(calcitonin gene－related peptide, CGRP)：为单链 37 肽，是降钙素基因合成的一种新肽。用免疫化学方法证明此肽存在于中枢神经各部位，如脑室周、视前区、大脑脚、多种脑神经核、延髓及脊髓前角等，外周的感觉神经节和自主神经节内此类细胞也很多。由于与 P 物质共存，故认为 CGRP 也参与各种感觉，如嗅觉、味觉、听觉、视觉及位置觉的调节。由于在脑神经运动核及脊髓前角中与乙酰胆碱共存，故也参与运动调节，使肌肉收缩幅度增大，这可能是直接作用于运动终板的结果。此外，CGRP 有较强的抑制胃酸分泌的作用，但能促进小肠运动，这些作用可能是通过神经内分泌方式调节的。对心血管系统，CGRP 可引起心动过速和血压下降，微血管的明显扩张。

(4) 神经肽 Y：从脑中分离出来的单链 36 肽，结构中富含酪氨酸(Y)，故命名为神经肽 Y(neuropeptide Y)，与胰多肽结构有许多类似之处，具有抑制促胰液素刺激胰腺分泌的作用。此肽在脑基底神经节含量最高，其次为边缘系统的杏仁、海马、隔核、下丘脑等部位，皮质深层也大量存在。在脑中可能与锥体外系运动功能有关，尚能促进黄体生成素的分泌，诱发实验小鼠进食，但机制不明。在外周自主神经节中，神经肽 Y 的免疫反应显著，在嗜铬细胞瘤及神经胶质细胞瘤中也有神经肽 Y 的强免疫反应性，伴随血中神经肽 Y 也升高，神经肽 Y 能增强交感神经或去甲肾上腺素的作用，收缩血管，升高血压。同时，它又作用于交感神经突触前部位，抑制去甲肾上腺素的分泌，参与交感神经对心血管的调节。事实上，几乎各种神经肽都可能在胃肠道中发现，上述几种神经肽都属于脑肠肽。

递质共存 同一神经元可以含有两种以上的活性物质，通常是一个经典递质加上一个神经肽，也有加上两个神经肽的。如多巴胺在猫颈动脉体可与脑啡肽共存，在大鼠或人脑的腹侧被盖区(A_{10}区)则与缩胆囊肽共存；去甲肾上腺素在牛的交感神经节与生长抑素共存，在肾上腺髓质则与脑啡肽共存；5－羟色胺在大鼠延髓可与 P 物质、促甲状腺素释放激素或脑啡肽共存；乙酰胆碱在猫自主神经可与血管活性肠肽、脑啡肽或神经降压素共存。

这种共存现象还在不断发现，可能是一种普遍的现象。经典递质与神经肽共存具有重要的生理意义：神经肽作用较递质慢，但灭活也慢，所以作用较持久，它与递质共同释放，可以通过两种方式调节递质的突触后效应，达到相互拮抗或协同的效应。一种是作用于突触前，改变递质的释放量来加强或减弱递质对器官的作用，另一种方式是作用于突触后，改变突触后器官对递质的反应性。所以神经肽在信息传递中起神经调质(neuromodulator)的作用。

学习和记忆

学习和记忆(learning and memory)是脑的高级功能之一。学习是人或动物获得知识、行为以适应环境的神经活动过程，记忆是学习后经验的保持和再现。学习是记忆的前提，而新的学习过程又常常在已获得的经验基础上进行的。

学习的形式 主要有联合型(associative learning)和非联合型学习(nonassociative learning)两种形式。联合型学习是两个或两个以上事件在时间上很靠近地重复发生，最后在脑内逐渐形成联系，因此是对环境中不同事件间因果关系的学习，如经典的条件反射和操作式条件反射。非联合型学习只需单种刺激即可引起，如习惯化和敏感化。习惯化是一种不引起伤害的刺激反覆出现所引起的反应性逐渐减弱以至消失，但它不是感觉的适应和效应器的疲劳。通过习惯化，人和动物学会可以忽视对许多无新奇感或无意义信息的应答。敏感化是指一个强刺激可以增强另一个弱刺激的反应性，如在强的痛刺激之后，随之而来的触觉刺激引起的反应明显增强，这种学习将有助于避开伤害性刺激。感觉学习(sensory learning)、模仿学习是另一些比较复杂的学习形式，可能也包含联合的成分。人的学习方式多数是联合型学习，人们可以利用语言文字或符号进行学习和思维，这样即使没有具体事物的刺激，也能依靠文字建立很多联系，并且把积累起来的知识通过文字传给其他人。

记忆的过程和分类 记忆的形成是一个需要时间的变化过程，大致经历识记、贮存、巩固、再现或再认几个阶段，从信息论观点看，这个过程可以看作为信息的接受、储存、编码和提取。根据记忆时间的长短，记忆被分为感觉记忆(一级记忆)、短时记忆(二级记忆)及长期记忆(三级记忆)。从外界接受的信息可以保持在上述任何一个记忆阶段，但反覆实践(包括用语言)可以促进信息从短时记忆进入长时记忆，当回忆和再现被贮存的信息时，信息必须从短时或长期记忆贮存中被提取或读出。感觉记忆的信息贮存容量甚小，维持

时间极短，通常保持几百毫秒，性质粗糙，容易出错。感觉记忆可能是视觉刺激在视网膜引起的后效应，与视网膜内的光化学过程有关。感觉记忆的目的是让大脑在感觉信号中"筛选"出重要的信息进入短时或长期记忆。短时记忆的信息贮存容量小，一般只能记到 7±2 个物体、字母、符号，或 5 个组块(chunk)，能保持几秒钟或稍长时间，再现迅速，记忆有瞬时的有效性，但很不巩固，容易受外界因素的干扰，如低温、麻醉、缺氧、电击等，甚至突然惊吓、闹声及注意力分散都可以抹去短时贮存的信息。短时记忆的神经机制可以用神经回路学说和突触传递的可塑性来解释。长时记忆贮存的容量可达无限大，保持时间几分、几天到几年，甚至终身。它的形成需要新的蛋白质的合成和结构的变化。其中仅能保持数分钟到数天者称近期记忆。根据信息的储存和回忆的方式不同，记忆又分为陈述记忆(declarative memory)和非陈述记忆(nondeclarative memory)，它们代表不同的神经机制。陈述记忆是指与特定时间、地点有关的事实、情节的记忆，资料的记忆，能够较快建立，但容易忘却，它可以用语言陈述或作为一种非语言的映象形式保持在记忆中，这种记忆上升到意识，能被清楚地回忆，并进行推理。非陈述记忆，或称程序记忆、反射性记忆，主要包括感知觉和运动技巧、程序和规则的学习。它需要反覆从事某种技能的操作，某项课题的学习，经过一段时间的经验积累才能缓慢地保持下来的记忆，这种记忆不上升到意识，但也不易忘却。小脑在非陈述记忆中起着重要的作用。非陈述记忆在种系发生和个体发生中都出现得比较早，婴幼儿的陈述记忆要到 9—12 个月才开始逐渐形成。学习过程中常有陈述记忆和非陈述记忆同时建立，通过反覆学习或使用，陈述记忆可以转变成非陈述记忆。

遗忘 部分地或完全地失去回忆和再认能力称为遗忘。遗忘在学习后就开始，最初的速度很快，以后逐渐减慢。遗忘的原因一是条件刺激久不强化，即久不复习引起的消退抑制，二是其他活动的干扰。遗忘并不意味记忆痕迹的消失，因为复习已经遗忘的材料比学习新的材料容易。在疾病情况下，遗忘的原因可以是意识障碍，或情绪因素干扰了学习过程，也可能由于脑震荡、脑外伤及器质性病变影响记忆痕迹的记录、保存和提取。外伤性遗忘至少部分是由于信息的提取发生障碍，而不是记忆贮存的完全破坏，所以一度遗忘的记忆可能得以恢复。临床上把遗忘分为两类：凡是不能保留新近获得的信息，称为顺行性遗忘症，患者的长期记忆良好，见于双侧海马、乳头体、丘脑前核和背内侧核、穹窿病变所致 Papez 环路中断、颞叶病变(脑炎或基底动脉供血不足)、头部外伤和慢性酒精中毒。如果病人不能回忆脑损伤之前一段时间的经历，称为逆行性遗忘症，见于丘脑病变、大脑广泛病变和颅脑外伤。遗忘症受损的往往是陈述记忆，而非陈述记忆仍然保留。此外，尚有因精神受刺激引起的心因性遗忘，患者不能回忆与精神创伤有关的事和物。阿耳茨海默病主要是长期记忆发生障碍。

学习和记忆的脑功能定位 学习和记忆是由皮质和皮质下大量神经元高度配合而完成的，越是复杂的学习记忆越需要较高水平的神经结构参与。虽然学习和记忆的功能定位在中枢神经系统中十分弥散，但仍然有些脑区受损后的记忆障碍比较严重，如皮质联合区、海马及邻近结构、丘脑等。皮质联合区是高级神经活动，包括记忆、思维功能的脑区。用电刺激清醒的癫痫病人颞上回皮质能诱发听觉、视觉等复杂的回忆，重复刺激，这种听幻觉、视幻觉重复出现。前额皮质参加短时记忆，与学习的主动性，注意力的高度集中有关，双侧额叶大面积损害的病人丧失有目的的识记能力，思想不能集中，易受干扰，记忆痕迹的再现呈病理惰性，逐渐发展到智力减退。后顶叶与空间位置的记忆有关。海马及邻近结构与近期记忆的关系主要来自临床病理的观察。手术切除前 2/3 海马、旁海马回、钩以及杏仁核，术后 30 年来出现严重的顺行性遗忘，并有术前 3 年的逆行性遗忘，但远期的长期记忆保持良好。患者的智商正常，可以完成非陈述记忆的作业，但无法建立近期的陈述记忆。旁海马回是海马与皮质联系的途径，旁海马回和旁嗅区损伤可引起严重的记忆障碍，阿耳茨海默病的特征性病理变化可在旁海马回出现。杏仁核在近期记忆中的作用与海马相似，分别损伤杏仁核或海马，记忆障碍的程度较同时损伤这两个结构为轻。损伤丘脑内侧部的背内侧核和前核也可引起顺行性遗忘。目前认为不同性质的学习记忆由不同的神经结构与神经回路参与，同一项学习记忆的任务也需要多个脑区的神经回路来完成。

左右侧脑存在功能的差异，左侧半球，对 90% 以上的右利手和 60% 以上的左利手的人来说是语言优势半球，右半球有良好的空间分辨及音乐理解能力，对复杂的视觉识别能力优于左半球，所以有人提出开发右脑的形象思维能力有助于提高记忆能力。正常的大脑，胼胝体沟通两侧半球间的视觉性学习信息的交流。纵行切断猫的视交叉，遮蔽一侧眼，利用另一侧眼学习图形辨别，学习完毕后，训练的一侧眼被遮蔽，此时未经训练的一侧眼也具有同样的图形辨别能力，称辨别学习的眼球间转移，如果将视交叉与胼胝体同时切断则不再出现这种现象。

学习记忆的有关神经回路 一些条件反射建立过程中的神经回路得到实验的证实。如瞬目条件反射是以气流吹角膜作为非条件刺激，声音刺激作为条件刺激，两者反覆结合，结果单给声音也会引起瞬目。非条件刺激的传入通路是：三叉神经—第 V 对脑神经核—下橄榄核背部—攀缘纤维—小脑；条件刺激的传入通

路是:初级听觉核—脑桥核团—苔藓纤维—小脑。两类刺激在小脑某些部位形成记忆痕迹,反射的传出通路经小脑间位核到红核大细胞,下行到运动神经元,但不同类型的条件反射,神经回路也并不相同。1937年Papez提出的Papez环路,或称海马环路,从颞叶海马出发,经穹窿、下丘脑乳头体、丘脑前核、扣带回,返回旁海马回、海马。Papez环路的活动有利于短时记忆转入长时记忆,需要长期保存的信息通过旁海马回与皮质的联系返回有关的皮质联合区贮存。另一些神经回路,如杏仁核到丘脑、额叶的通路参与感情记忆的储存。

学习和记忆的突触机制 在一些动物的学习模型中观察到突触结构与功能的变化,即突触的可塑性。突触的可塑性包括突触传递的可塑性及突触结合的可塑性。前者指突触的反覆活动引起突触传递效率的增加或降低,它可以发生在同一突触上或不同突触之间,分别称为同突触或异突触易化或抑制。突触结合的可塑性指新的突触联系的形成,突触传递功能的重新建立,这是一种持续时间较长的可塑性变化。突触传递的可塑性主要见于下列几种现象:频率强化、强直后强化、长时程(突触传递)增强、长时程(突触传递)抑制(long term depression, LTD)、习惯化和敏感化。海马的长时程增强(long term potentiation, LTP)也是一种强直后强化,1973年Bliss等首先在麻醉兔上发现,每隔一定时间给予海马穿通路纤维一串或几串强直刺激后,在穿通路纤维与颗粒细胞之间的突触发生了突触传递效率的增加,这种突触传递易化现象在停止串刺激后仍可持续10h以上,在这易化的时间内,单个刺激也会引起突触后电位的振幅增大,时间延长。LTP现象在海马CA_1、CA_3区、下托、内侧膝状体、小脑皮质和躯体感觉皮质等部位都可见到,持续时间长达几天、几周。海马结构产生的LTP既有突触前,也有突触后机制。颗粒细胞处和CA_1区诱发的LTP主要与突触后膜上的NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体有关。NMDA受体的主要特征是当神经元的膜电位接近静息电位时,与该受体偶联的Ca^{2+}通道被Mg^{2+}所阻滞,这种阻滞作用是电压依赖性的。在高频刺激下,使突触后膜逐渐去极化,到一定程度后,Mg^{2+}的阻滞作用被解除,随后在谷氨酸递质的作用下,NMDA受体被激活,Ca^{2+}通道开放,另一部分Ca^{2+}通过电压门控性Ca^{2+}通道进入膜内,Ca^{2+}进入膜内激活Ca^{2+}依赖的一系列生化过程,如蛋白激酶C(PKC)、Ca^{2+}/钙调蛋白依赖性蛋白激酶被激活,使有关的蛋白质磷酸化,受体蛋白磷酸化使受体的活性增加。同时,突触后的活动又通过逆行性信使如一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)、花生四烯酸和神经营养因子等,作用于突触前,使递质释放增加。LTP时还有突触结构方面的变化,如突触部位树突棘体积增大,甚至引起基因转录和新的蛋白质合成。另一些脑区产生LTP不依赖NMDA受体,机制有待研究。LTP与行为学习有相关性,不同类型的学习任务可引致LTP形成,它的发展和消退超前于行为变化,LTP的形成和巩固阶段对新的学习行为有易化作用,因此,LTP可能是学习和记忆的神经基础,或者是记忆信息贮存的一种指标。

非联合性学习的习惯化、敏感化的神经元机制可以用海兔的缩鳃反射作为模型。刺激覆盖在鳃外面的外套膜或其延伸部分喷水管后引起鳃收缩的防御反射,这个反射回路由24个感觉神经元和6个运动神经元,以及若干中间神经元组成。刺激一次感觉神经元可以在鳃运动神经元引致一个很大的兴奋性突触后电位,足以引起缩鳃动作,如果刺激重复10次,突触后电位逐渐变小,而由突触后电位引起的锋电位也减少,缩鳃动作也减弱,这种习惯化可以持续几小时,如果刺激重复40次或更多则可产生长达3周的长期习惯化。短时习惯化是感觉神经元与运动神经元(或中间神经元)之间的突触传递功能的降低(同突触抑制),这是由于突触前膜上Ca^{2+}通道失活造或Ca^{2+}内流减少,使突触前神经末梢的递质释放减少所致。长期习惯化可能是大部分的突触功能失效。敏感化时,电击海兔头部或尾部可使刺激喷水管引起的缩鳃反射大大增强,这是因为电击刺激通过中间神经元释放5-羟色胺使喷水管的感觉神经元内环腺苷酸(cAMP)增加,cAMP作用于cAMP依赖蛋白激酶PKA,使膜上K^+通道磷酸化,K^+电导降低。当喷水管的刺激兴奋感觉神经元后,感觉冲动向运动神经元传递时,感觉神经元末梢因K^+外流减少,复极化延缓,动作电位时间相应延长,突触前末梢Ca^{2+}流入增多,递质释放增加,增强了突触传递功能。这种异突触易化可保持数天到数周,取决于刺激的类型。

学习和记忆的化学机制 学习与记忆的分子机制的研究分为两个方面,一是研究哪些分子参与"记忆痕迹"的形成,即研究所谓的"记忆分子";另一方面是研究哪些分子(包括递质或调质)影响学习记忆过程,但两者又不能截然分开。有人设想记忆信息的生物电活动能编码到神经网络中单个细胞的某一种分子序列中,如DNA分子,并按这一编码快速转换成生物电活动。目前较可信的是信息贮存发生在神经网络的水平上,表现为神经元之间联系的改变(即突触的可塑性变化),例如突触膜蛋白受到修饰,从而改变了它们的构象和通透性质(如离子通道),或者改变受体的敏感性。在学习记忆过程中有蛋白质合成增加,并可能有新的蛋白质和肽的产生。如用灯光和电击使金鱼建立主动回避性条件反射,金鱼在训练之后,向其头颅内立即微量注入嘌呤霉素中断mRNA上的肽链延长以抑制蛋白质的合成,此作用可持续6h之久,金鱼在训练后6h内的记忆仍正常,但学习后一周的记忆受到显著破坏,说

明长期记忆有赖于脑内蛋白质的合成。另一类对学习和记忆过程有影响的分子包括多种神经递质和神经肽，适当增加中枢乙酰胆碱、去甲肾上腺素的水平能促进学习和记忆功能，它们改善记忆功能的量－效关系曲线呈典型的“倒钟型”，过大剂量则干扰正常记忆功能，γ－氨基丁酸受体拮抗剂能增强记忆。加压素促进记忆的巩固，这种作用可维持数周以上，作用部位主要在边缘系统。加压素片段（AVP_{4-9}、AVP_{4-8}等）在外周无抗利尿及升血压作用，但促进记忆的作用比加压素高许多倍。催产素则削弱记忆活动。促肾上腺皮质激素促进短时记忆的巩固，其片段 $ACTH_{4-10}$，$ACTH_{4-9}$也具有同样的作用，作用机制并非继发于皮质激素的作用，而是直接作用于脑。亮啡肽和甲啡肽均能破坏学习过程，而其拮抗剂纳洛酮可增强记忆。有人认为阿片肽和 γ－氨基丁酸对记忆的影响可能通过 β－肾上腺素受体起作用的。其他神经肽如缩胆囊肽及 P 物质都显示有记忆增强的作用。

学习和记忆障碍 最常见者表现为痴呆，痴呆是大脑皮质变性疾病的主要临床表现，其中最主要的是阿耳茨海默病（Alzheimer 病）和皮克病（Pick 病）。阿耳茨海默病出现在 60 岁以前者称早老性痴呆，出现在 60 岁以后者称老年性痴呆，两者主要病理变化有神经元纤维缠结、老年斑、颗粒空泡变性和平野（Hirano）小体形成。皮克病的病理变化有皮质外三层的神经元明显脱失，残留神经元的胞质中有圆形或椭圆形细丝性包含体，称皮克（Pick）小体，该小体边界清楚，H.E 染色呈弱嗜伊红性，嗜银染色阳性。电镜下见皮克小体由神经微丝、成对螺旋细丝和空泡性内质网构成，神经微丝免疫组化染色呈阳性反应。

睡眠

睡眠（sleep）和觉醒是以昼夜为周期的节律活动，受机体内“生物钟”的控制、光线的调节。睡眠时，自发运动减少或消失，感觉阈值提高，躯体肌紧张降低，表现为闭眼和躺卧的姿势，并具有典型的脑电活动特征。此时，精神活动降低，但仍在持续；中枢与外界环境保持一定的联系，感觉可以传入，运动仍然可以输出。在较强的刺激下，这种意识丧失的状态可以中断而转为觉醒。

睡眠的总时间随年龄而变化，生后约 2 周内，一日多次睡眠与觉醒周期交替，睡眠占一天时间约 80%—90%，是多相性睡眠。生后 12—14 周开始，白天睡眠约 4—5h，夜间睡眠约 10h，逐渐移向以昼夜划分觉醒期与睡眠期的单相性睡眠，4—6 岁则完全呈现单相性睡眠，睡眠时间 12h 左右，再后，睡眠时间也渐渐减少，20 岁左右约为 8h，但由于个体差异，成年人的正常睡眠时间可在 4—10h 范围内。

慢波睡眠与快波睡眠 借助脑电图、眼动电流图、肌电图以及反映自主神经功能的心电图、血压、呼吸等生理指标的记录，可以将哺乳类、鸟类的睡眠分为两个时相，称为慢波睡眠和快波睡眠。

（1）慢波睡眠：入眠时最先出现的是皮质脑电以慢波形式出现的慢波睡眠，或称非快速眼动睡眠（NREM）。根据脑电波的特征，将入的慢波睡眠分成四个阶段：①入睡期（相当于第 1 期）：脑电波的波幅普遍降低，α 波减少，出现 θ 波频率变得不规则。②浅睡期（第 2 期）：脑电波的频率进一步变慢，出现频率为 13—15Hz，波幅为 20—40μV 的睡眠梭形波，梭形持续时程为 0.5—1s，此波又称 σ 波。③中度睡眠期（第 3 期）：脑电波出现 κ－复合体及 δ 波，δ 波在整个记录中不超过 50%，κ－复合波是 δ 波和睡眠梭形波的复合，两者叠加在一起，即在 δ 波背景上出现睡眠梭形波，或 δ 波后紧跟着睡眠梭形波。κ－复合波也可在浅睡期出现。④深睡眠期（第 4 期）：δ 波在脑电波中占优势，在整个记录中超过 50%。因此，随着睡眠的加深，脑电波逐渐地减慢频率和增高振幅，δ 波的比例增加。慢波睡眠时，肌紧张轻度降低，肌电活动相应减弱，但躯体活动依然存在，平均每 20min 改变一次体位。深睡状态下，成人也可能出现巴彬斯基征。副交感系统活动增加，心率减慢，血压下降，呼吸缓慢而规则，胃肠蠕动增强，胃液分泌增多而唾液分泌减少，尿量减少，体温下降。

（2）快波睡眠：从觉醒进入慢波睡眠，顺次出现入睡、浅睡眠、中度睡眠和深睡眠，大约需要 30—45min，以后睡眠又以相同时间反向转化，从深睡眠到中度睡眠、浅睡眠，大约入睡 90min 后，脑电波突然去同步化，表现为低幅快波，与入睡期的脑电波相似，此时，脑温稍有升高，交感系统活动增强，肌肉间断抽动，伴有生动映象的梦境出现，提示脑的功能处于活动状态，但运动系统被抑制，睡眠仍然维持，所以又称异相睡眠（paxadoxical sleep，PS）。眼外肌间断收缩产生不连续的快速眼球运动，又称快速眼动睡眠（rapid eye movement sleep，REM）。快波睡眠时，肌张力几近消失，但面部、中耳和四肢肌肉却间断抽动，眼外肌、中耳肌肉的收缩同时伴有从脑干到皮质的周期性电活动，它们可以在脑桥、动眼神经核、丘脑外侧膝状体和视皮质记录到，称为 PGO 波（ponto-geniculo-occipital spikes）。交感系统的活动使心率、血压增加，呼吸增快而不规则，容易诱发心绞痛、哮喘或某些潜伏的疾病发作。体温调节能力丧失，体温倾向于与周围环境温度一致。快波睡眠期做梦的机会比慢波睡眠期多，从快波睡眠转为觉醒时，梦的内容才能被回忆。

成年人，在整个睡眠期间，慢波睡眠与快波睡眠相互转化，即出现快波睡眠后，又顺着浅睡眠、中度睡眠、深睡眠方向发展，如此周期性反覆，每个周期约 90—

120min,在 8 小时睡眠中,经历 4—5 个周期。第一次快波睡眠仅持续 5—10min,以后每次快波睡眠的时间逐步延长。慢波睡眠的深睡眠期主要在睡眠开始的 1/3 时间内,所以越接近早晨,每个周期中的睡眠深度变浅,不再进入中度睡眠和深睡眠。在年轻人,快波睡眠约占整个睡眠时间的 20%—25%,浅睡眠约占一半时间,中度睡眠和深睡眠各约占 15%。总睡眠时间少的人,深睡眠所占比例大,但年龄越大,深睡眠所占比例越少,多数 70 岁以上老人没有深睡眠期,一夜处于较浅睡眠状态,容易惊醒。慢波睡眠和快波睡眠均可转为觉醒,但觉醒状态只能进入慢波睡眠,而不能直接进入快波睡眠。

梦游、小儿夜惊和遗尿发生在少梦的慢波睡眠第 3 或 4 期。梦游可发生在任何年龄,但在儿童和青年较多,儿童的梦游症随着年龄增长,慢波睡眠第 4 期的缩短而逐渐减少。成年人梦游症常见于精神分裂症与神经症患者。遗尿常见于 4—14 岁儿童,偶见于成人,多发生在前 1/3 夜的慢波睡眠第 4 期,伴躯体运动。需注意排除器质性疾患引起的遗尿。夜惊的小儿于入睡后半小时突然醒来,表情恐惧,尖喊,睁大眼睛,向某人或某处凝视,偶可伴幻觉,每次发作持续 1—2min,梦的回忆很少。晨醒后无记忆,年龄增大后可自行消失。与夜惊相类似的是成年人的梦魇(nightmares),主要表现是睡醒后或刚入睡时,呼吸压抑,似有巨石压迫胸部,短时瘫痪和焦虑,梦的活动很少构成故事情节,是慢波睡眠时梦的特征,他人抚摸其肢体或与其说话可中止发作。恶梦都发生在快波睡眠期,多半在清晨,有丰富的映象,连贯的情节,伴恐惧或躁动,醒后能回忆,恶梦时,眼球快速运动、PGO 波随之增加。各类催眠药对快波睡眠和慢波睡眠的作用是不同的。巴比妥类药物延长慢波睡眠期,抑制快波睡眠,由于第 4 期的延长,梦游和夜惊时程也延长。长期应用后突然停药可使快波睡眠"补偿性增加",时间延长,做梦或恶梦机会增多。苯二氮䓬类安定药物主要延长慢波睡眠的第 2 期,缩短第 3—4 期,减少梦游和夜惊,也缩短快波睡眠,同样要注意逐渐停药。

睡眠的生理意义 慢波睡眠期,整体耗氧量下降,但脑的耗氧量不变。成年人在觉醒状态下垂体生长激素分泌量是 0—2pg/ml,进入慢波睡眠第 3—4 期,分泌可增至 10—20pg/ml,生长激素的主要功能是促进蛋白质合成,因此慢波睡眠有利于机体修补和体力恢复。在人,年龄越小,快波睡眠所占睡眠总时间的比例越高,新生儿的快波睡眠与慢波睡眠各占 50%,70—80 岁的老人,快波睡眠时间减少到 14%左右。快波睡眠期,脑的耗氧比觉醒时体力或脑力活动时更多,与幼儿神经系统的发育有密切关系,可能有利于神经回路的激活,促进记忆活动,选择性剥夺快波睡眠将引起学习能力的障碍。慢波睡眠和快波睡眠均有利于能量的保存。选择性地剥夺快波睡眠或慢波睡眠,恢复自然睡眠后,快波睡眠或慢波睡眠会"反跳",即比原来正常时还要多,同时除去这两种睡眠,重新入睡后,首先出现慢波睡眠增多,随后才出现快波睡眠的增多,因此两种睡眠都是必需的。

睡眠的神经机制 感觉冲动的传入对于觉醒状态的维持是十分重要的。Bremer(1937 年)将猫的脑干在中脑上、下丘处横断,皮质脑电波呈现慢波和睡眠梭形波,类似正常猫的慢波睡眠状态。进一步的实验证明,经过特异感觉传导系统上行到大脑皮质的冲动并不维持觉醒,而脑干网状结构内存在的上行网状激动系统是感觉传入维持觉醒的机构,感觉传入减少,这一系统的活动减弱就引起睡眠,这是"睡眠被动学说",按此学说,睡眠时脑活动应该低于觉醒水平。在细胞水平用微电极记录表明慢波睡眠时,全脑的神经活动轻度降低,所以精神活动和行为能力均明显下降,但许多生理功能仍保持着主动控制,快波睡眠的许多表现说明脑处于激活状态,而不是静息状态,所以,睡眠不是一个被动过程,中枢内有些结构的主动活动可以导致睡眠,基底前脑(如下丘脑前部,视前区)、中脑(中缝核群)和延髓孤束核是诱致慢波睡眠的重要结构,它们的活动加强时,可以对抗上行网状激动系统的作用,使动物从觉醒向睡眠转化。中缝核系统(主要是中缝背核和中央上核)是 5 - 羟色胺能神经元集中的区域,破坏 80%—90%的中缝核可以使猫完全失眠 3—4d,以后慢波睡眠逐渐恢复,但时间缩短,快波睡眠则很难恢复。另一结构是孤束核及邻近区域,此区的激活促进睡眠,而损毁并不导致失眠。这部分延髓还接受迷走神经传入的味觉和内脏冲动,这些冲动的传入或刺激迷走神经传入纤维均可引起脑电波同步化。快波睡眠的发动机构可能在脑桥的网状结构内,胆碱能异相睡眠启动神经元(ps-on)位于脑桥被盖背核和脚桥被盖核,蓝斑下核(pevi-α-LC),而脑桥蓝斑核和广泛分布的单胺类神经元(ps - off)对快波睡眠起抑制作用,ps - off 神经元的自身抑制使 ps - on 神经元脱抑制而活动增加,出现快波睡眠。ps-on 神经元不仅对快波睡眠有"启步"作用,还引起脑电的去同步化。PGO 波发生的神经元分布在蓝斑核头端,脑桥背外侧被盖到小脑上脚(结合臂)外侧以及臂旁外侧核头端,它们发出纤维双侧投射到外侧膝状体、丘脑髓板内核和丘脑枕,换元后又向皮质广泛投射,因此 PGO 波也可在顶叶、颞叶皮质记录到。脑桥 ps-on 神经元通过激活延髓网状结构中巨细胞核,经网状脊髓束直接或间接兴奋脊髓的抑制性中间神经元,导致脊髓运动神经元发生突触后抑制,使肌紧张减退。另一方面,脊髓运动神经元也受到来自脑桥的兴奋性驱动,从而产生阵发性的四肢抽动。脑桥网状结构神经元传递相位性激动到动眼神经核产生眼球运动。快波睡眠时对肌肉运动抑制的机制如果在觉

醒期被触发，则引起猝倒，此时四肢、躯干、颈部肌肉瘫痪，但意识清楚，一般持续数秒钟或1—2min，强烈的情感刺激可以诱发。下丘脑内的昼夜节律振荡源，在大鼠是视交叉上核，在人尚未明了，它们与支配睡眠的中枢结构如何联系也不清楚。

睡眠有关的中枢递质 脑干中缝核的神经元含有大量5-羟色胺，耗尽或破坏它们，慢波睡眠和快波睡眠都减少，给予5-羟色胺前体5-羟色氨酸(5-HTP)可使慢波睡眠恢复。Jouvet还发现，破坏中缝核头部主要影响慢波睡眠，破坏中缝核尾部，尾部的神经元与脑桥背内侧被盖有纤维联系，则快波睡眠受到明显抑制。现在认为5-HT能神经元主要作用在觉醒期，控制某些促睡眠因子而引起慢波睡眠。蓝斑的神经元含去甲肾上腺素，破坏双侧蓝斑核区，将导致快波睡眠完全消失，但在人，去甲肾上腺素越低，快波睡眠反而增加。胆碱能系统的活动促进快波睡眠发生。因此，5-羟色胺对慢波睡眠尤为重要，而去甲肾上腺素和乙酰胆碱与快波睡眠有关。

内源性睡眠物质 它是由机体产生的促睡眠物质，多半是活性胺、多肽或蛋白质，促眠剂量仅需微克或毫微克，在一定剂量范围内有剂量-效应的依赖关系，并随着失眠程度有相应的浓度变化，注射到不同种系的另一机体内，有类似的促进睡眠的效果，无适应性、依赖性，十分安全。内源性睡眠物质在脑内含量甚微，依靠化学提取方法，可以从不同途径分离到一系列睡眠因子。一类是从被剥夺睡眠的清醒动物脑内提取得到的，有S因子、睡眠促进物质(sleep-promoting substance,SPS)和尿性睡眠促进因子(urinary sleep-promoting factor,SPU)。S因子，从山羊脑脊液中分离出的分子量为350—500的多肽，有人认为在下丘脑产生，分泌人脑脊液和血液，作用于低位脑干，能增加慢波睡眠，起效比δ-睡眠诱导物质慢，但持续时间可长达几小时。尿性睡眠促进因子是从人尿中提取到的糖肽，主要促进慢波睡眠。曾经从睡眠剥夺48-72h后树鼩尿液中提取到促眠因子S4B(SF-S4B)。另一类睡眠物质从睡眠动物体内提取得到，如δ-睡眠诱导肽(delta sleep inducing peptide,DSIP)，DSIP是一种分子量为849的九肽物质，氨基酸顺序是色-丙-甘-甘-门冬-丙-丝-甘-谷。注人动物脑室可以增加慢波睡眠时的δ波及睡眠梭形波活动，作用快，但维持时间仅数十分钟，有最适的作用剂量，剂量增大，效果反而减弱，剂量-效应曲线呈钟型。此外，褪黑素原存在于体内，外源性给予大剂量(毫克)褪黑素仅有轻度的催眠和镇静作用。

脑室

脑室(cerebral ventricle)是位于中枢神经系统内的腔室，来源于胚胎早期的脑泡腔，由于脑的分化发育，脑泡腔演变为不同形态的脑室，包括侧脑室、第三脑室、中脑水管和第四脑室。侧脑室居大脑半球的白质内，第三脑室是位于两侧间脑之间的垂直窄腔，中脑水管在中脑内部通过，第四脑室位于延髓、脑桥和小脑之

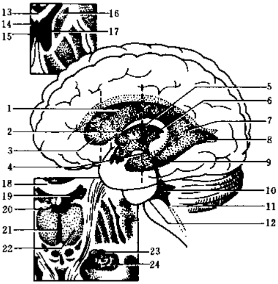


图1 脑室的侧面和冠状切面

1. 侧脑室体部 2. 室间孔 3. 侧脑室前角 4. 中脑水管 5. 第三脑室 6. 松果体上隐窝 7. 侧脑室三角部 8. 侧脑室后角 9. 侧脑室下角 10. 第四脑室 11. 中孔 12. 侧孔 13. 胼胝体 14. 第五脑室 15. 透明隔 16. 尾状核 17. 侧脑室前角 18. 胼胝体 19. 尾状核 20. 侧脑室体部 21. 第三脑室 22. 丘脑 23. 尾状核尾 24. 侧脑室下角

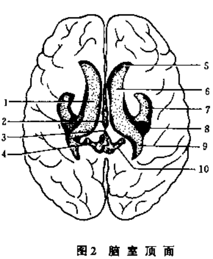


图2 脑室顶面

1. 第三脑室 2. 松果体上隐窝 3. 中脑水管 4. 第四脑室 5. 侧脑室前角 6. 侧脑室体部 7. 侧脑室下角 8. 侧脑室三角部 9. 侧脑室后角 10. 第四脑室侧隐窝

间，为宽而浅的菱形腔洞(图1、2)。脑室四周衬以室管膜，室管膜内以室管膜细胞最多，有些室管膜细胞基

部伸出长突，称室管膜长突细胞或伸长细胞(见"神经胶质"条)，室管膜细胞连接成室管膜上皮。室管膜内还有触脑脊液神经元，它与伸长细胞多见于下丘脑第三脑室壁。室管膜下有星形胶质组成的室管膜下层，在胚胎发育期，此层内有一些增殖活跃的细胞，可以分化为神经元和室管膜细胞。在第三脑室和第四脑室顶，侧脑室内侧壁的室管膜和外面富有血管的软膜紧密连接并凸入脑室内形成脉络丛，脉络丛表面的室管膜特化成为有分泌功能的脉络膜上皮，脉络丛是生成脑脊液的主要场所(见"脑脊液"条)。脑室内充满脑脊液，能防止震动和机械性损伤，对中枢神经系统起保护作用，在中枢神经系统的物质代谢中起重要作用。

侧脑室 左右两半球各有一侧脑室或称为第一、二脑室，为对称的窄裂。胚胎发育时，侧脑室随大脑半球的分叶相应地形成位于顶叶内的中央部及伸向额、枕、颞叶的前角、后角和下角。侧脑室的中央部(或称体部)是从室间孔至胼胝体压部下方的部分，它的顶由胼胝体构成，室底自外侧向内侧依次是尾状核、终纹、丘脑背侧面、脉络丛和穹窿。侧脑室中央部与后角、下角汇合的部分称为侧副三角，此三角区的形态变化在侧脑室造影诊断上具有重要意义。前角自室间孔向前伸入额叶，它的顶和前壁由胼胝体构成，内侧壁为透明隔，底和外侧壁为尾状核头。胼胝体和透明隔的占位性病变可使两侧脑室前角和中央部互相分离，或使侧脑室向下移位。后角自侧副三角向后伸入枕叶，它的顶和外侧壁为胼胝体，底面是枕叶髓质，内侧壁上有一纵行隆起，即禽距，由距状沟深陷而成。下角自侧副三角伸向颞叶，颞叶的占位性病变可使下角变形、移位。下角的顶大部分由胼胝体的毯所构成，顶的内侧部分为尾状核的尾部所在，底的外侧部有侧副隆起，由侧副裂深陷而成，底的内侧部由海马构成。脉络膜前动脉和脉络膜后动脉进入侧脑室，与室管膜构成脉络丛，附于背侧丘脑背面，向前经室间孔与第三脑室的脉络丛相连续。

第三脑室 第三脑室前方经室间孔与侧脑室相通，尾侧借中脑水管通第四脑室。顶壁由张于两侧丘脑带之间的脉络组织构成，脉络组织内含脉络膜后动脉呈纵行的两排突向脑室，构成第三脑室脉络丛。前壁由上而下有端脑的穹窿柱、前连合和终板，下壁由前而后有视交叉、漏斗、灰结节和乳头体，后壁为大脑脚上缘、中脑水管上口、后连合、松果体隐窝与缰连合。多数人第三脑室腔内有丘脑间粘合。

第四脑室 第四脑室上连中脑的中脑水管，下接脊髓中央管。室底为菱形，又名菱形窝，其上分以小脑上脚(结合臂)为界，下分两侧的边界是绳状体、楔结节和棒状体，两侧角为外侧隐窝。室顶从前向后成自前髓帆、一部分小脑、后髓帆和第四脑室脉络组织。前、后髓帆伸入小脑白质以锐角相遇，在小脑以下后髓帆逐渐变薄，终成一层上皮，外附软脑膜，与小脑后下动脉形成第四脑室脉络丛。扯去第四脑室脉络组织，遗留在菱形窝下部两侧缘的带状缘即第四脑室带，两侧的带在脑室下角遇合成的三角形薄片，叫做闩。第四脑室最宽阔处向两侧延伸，形成第四脑室外侧隐窝，此隐窝越过小脑下脚，沿小脑的绒球脚伸至小脑底面，在此左、右各有第四脑室外侧孔，在脉络组织最下部的中线上有第四脑室正中孔，脑脊液即经此三孔自脑室系统进入蛛网膜下腔。第四脑室脉络丛每侧各有纵横两列，沿室顶对角线的横列脉络丛在中线两侧转折向下成纵列脉络丛。

第五脑室 因透明隔分离形成的小室称为第五脑室，无明显生理或病理意义，但却在一部分人中存在。

脑室畸形 常见的畸形有中脑水管狭窄和(或)分叉以及第四脑室缺如。第四脑室缺如可表现为完全缺如或残留室管膜巢团，还可伴有枕部脑膨出，神经系统的其他畸形也可影响脑室系统，如典型的 Arnold-Chiari 畸形包括：①小脑扁桃体疝。②脑桥伸长变直，正常脑桥弧度消失。③第四脑室伸长扁平，可伴有继发性脑积水。④延髓经枕骨大孔下伸，在脊髓颈段上部形成S形扭曲。⑤四叠体向后呈鸟嘴状突起。另外：Dandy-Walker 综合征也可有第三、第四脑室扩大，第四脑室形成一个巨大的囊肿。

脑室出血 常见于妊娠6个月以前的胎儿，室管膜下层的血管管径大而管壁薄，无平滑肌，且少有支持组织，一旦破裂引起室管膜下出血，出血灶突破室管膜则成为脑室内出血。大量血液贮积于侧脑室下角引起脑室急性扩张，导致胎儿死亡。脑室内积血吸收后可引起脑室粘连和脑积水。此外，高血压性脑血管病变灶和血管瘤，或血管畸形破裂出血，破入脑室可引起继发性脑室内积血。

脑积水 室间孔、第四脑室的中央孔和外侧孔都可能发生梗阻而引起脑积水，中脑水管直径仅2mm，是最常见的梗阻部位。脑积水引起的脑室扩张程度取决于脑室周围组织对脑室扩张的阻力，侧脑室的前角和后角较易扩张，侧脑室体部和下角较迟发生扩张，第四脑室不如侧脑室容易扩张，而中脑水管最不易扩张。脑室内衬的室管膜细胞可因脑积水、脑室扩张，以及感染(如结核菌)、慢性刺激(如血液、造影剂)等因素受损缺失，形成的缺陷一般由室管膜下层的星形胶质细胞产生的胶质纤维充填，并形成多数小颗粒向脑室内突起，称为颗粒性室管膜炎。

脑脊膜

脑和脊髓的表面被覆由结缔组织构成的被膜，称为脑脊膜(meninges)，具有保护、支持、营养脑和脊髓的功能。脑脊膜共分三层，自外向内分别称为硬膜、蛛网

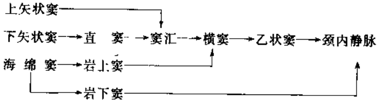
膜和软膜。

胚胎发生 胚胎早期，神经管周围的间充质密集成膜即称原始脑脊膜，它的最内层的细胞可能来自神经嵴，其最外层增厚成为硬膜，其间仍为一薄层，即柔脑脊膜或软－蛛网膜，分别发育成软膜和蛛网膜。在柔脑脊膜内形成许多充满液体的小腔，以后它们相互融合而形成大腔，即为蛛网膜下腔。在成年人，在软膜和蛛网膜之间尚有很多结缔组织的细索相连，称为蛛网膜小梁。

硬膜 主要由密集成层的胶原纤维束构成，也含弹性纤维。纤维束间有成纤维细胞、血管、淋巴管和神经。硬膜内衬扁平细胞，后者彼此有闭锁连接和粘着连接结构。

硬脑膜 为一层坚固、富于光泽的纤维膜，是由两层膜合并而成，其功能兼有脑膜和颅骨内骨膜的作用，内有丰富的血管和神经，如大脑中动脉及其分支就行走于两层之间。硬脑膜与颅骨连接疏松，易于从颅盖上分离。当颅顶部骨质损伤时，可形成硬膜外血肿。硬脑膜在颅底处则与颅骨结合紧密，故颅底骨折时，容易撕裂硬脑膜与蛛网膜，从而使脑脊液外流。硬脑膜与蛛网膜之间存在一潜在性间隙，称硬膜下隙。硬脑膜的内层褶叠形成一些结构，嵌入脑的各部之间，使颅脑被不完全地分隔成几个空间，并借以固定脑的不同部分。这些结构包括大脑镰、小脑幕、小脑镰、鞍隔等。大脑镰形如镰刀状，沿正中线楔入大脑半球间裂，其下缘游离，直达胼胝体上方。成年人的大脑镰可有不同形状和大小的缺损存在；在大脑镰游离缘与胼胝体之间也存在间隙，这些缺损和间隙可成为脑疝（如扣带回疝）形成的部位。小脑幕位于大脑半球枕叶基底面与小脑之间，后缘和两侧附于枕骨和颞骨上，前方附着于蝶骨的后床突，内侧缘游离呈弧形缺口，称小脑幕切迹（小脑幕裂孔），恰好围绕中脑部。小脑幕切迹和中脑之间的间隙是小脑幕切迹疝的发生部位。发生颞叶钩回疝时，往往将对侧大脑脚推压至小脑幕游离缘，从而压迫同侧动眼神经，造成病变同侧肢体运动障碍和动眼神经损伤。小脑镰居正中矢状位，位于小脑两半球后部之间，自小脑幕下面沿着枕内嵴向下延伸至枕骨大孔。鞍隔是覆盖在蝶鞍上方的呈水平位置的硬膜板，附着在前、后床突之间，中间有小孔，供垂体柄通过。

硬脑膜在某些部位折叠成为两层，形成腔隙，内含静脉血，为颅内静脉血的流通管道，称为硬脑膜静脉窦。窦内衬以内皮，无静脉壁的结构，也无瓣膜。主要的静脉窦及其血液回流途径见图。



硬脑膜静脉窦内血液的流向

硬脊膜 由致密结缔组织构成，厚而坚韧，全部呈囊状，上端附着于枕骨大孔边缘，并与硬脑膜相延续，下端可达第2骶椎，再往下迅速变细，包裹脊髓终丝，称外纵丝，最后附着于尾骨背面。硬脊膜随脊神经向外形成漏斗状膨出，伸入椎间孔，移行为脊神经外膜。硬脊膜内、外面都有单层扁平细胞覆盖，它与椎管骨膜间有一狭窄的腔隙称硬膜外腔，腔内有疏松结缔组织、脂肪、淋巴管和静脉丛。由于硬脊膜在枕骨大孔边缘与骨膜紧密相贴，因而硬膜外腔不通入颅内。该腔略呈负压，临床上进行硬膜外麻醉，就是将麻醉药注入此腔内，以达到阻滞脊神经传导功能。硬脊膜与蛛网膜之间是狭窄的硬膜下腔。

蛛网膜 介于硬膜和软膜之间一层不含血管，且带有光泽感的膜。光镜下显示由胶原纤维和类似间皮的细胞，又称蛛网膜细胞构成，后者在电镜下呈扁平状，相互间有突起穿插或重叠。该细胞胞质较透明，内含许多线粒体、高尔基体、细丝、溶酶体和脂滴。细胞间常有紧密连接（闭锁小带）、中间连接（粘着小带）和桥粒结构。蛛网膜内面借结缔组织小梁与软膜相连，其间即为蛛网膜下腔，腔内充满脑脊液。

脑蛛网膜 脑蛛网膜仅跨越脑回表面，而不深入脑的沟裂之中，因此在跨越脑的裂或窝时即形成一些间隙较大和较深的蛛网膜下池，其中最大的是位于小脑与延髓之间的小脑延髓池（又称大池），是临床常用的穿刺部位。其他还有脑桥池、脚间池和上池等，这些池均可用气脑造影术加以清晰显示。

蛛网膜向硬膜静脉和静脉窦突人形成蛛网膜绒毛，多见于大脑镰的矢状窦，也常称蛛网膜颗粒。这些突起是脑脊液回流人静脉的主要场所。突起表面被覆完整而连续的内皮，中轴则由结缔组织和毛细血管构成，含蛛网膜细胞和胶原纤维。结缔组织的间隙与蛛网膜下腔相通，脑脊液可能经其内皮面渗入血液。

脊髓蛛网膜 脊髓蛛网膜与软脊膜之间是宽阔的蛛网膜下腔，与脑蛛网膜下腔相通，内含透明的脑脊液，并有脊髓血管通过。蛛网膜下腔的下部，自脊髓末端到第2骶椎水平处腔隙尤为扩大，称为终池，内有马

尾,在此行腰椎穿刺则不伤及脊髓。蛛网膜也包裹脊神经根,至脊神经节处续为脊神经外膜。

软膜 比蛛网膜薄,厚度不均,分别贴附于脑和脊髓的表面,分别称之为软脑膜和软脊膜。软膜的内、外面各有一层间皮细胞,两层细胞间有胶原纤维和弹性纤维,并含有丰富的血管,在后者的周围有散在的肥大细胞和成群的淋巴细胞,有些部位含有少量黑色素细胞。

软脑膜 紧贴于脑实质的表面,深入脑的沟裂之中,并随血管深入脑的实质。由软膜、血管与室管膜上皮共同形成的脉络组织突入脑室内构成了脉络丛,有分泌脑脊液等功能。

软脊膜 紧贴脊髓表面,并深入脊髓的沟裂之中,与脊髓实质不易分离。软脊膜在脊髓下端构成终丝。当其下降至第2骶椎平面处就被硬脊膜包裹,一直连至尾骨背面之骨膜,这就是外终丝。软脊膜在脊髓侧面的脊神经前、后根之间形成齿形的结构,称齿状韧带,每侧约有21个,齿形的尖端穿入蛛网膜或推挤蛛网膜而附着于硬脊膜的内面。第1个齿状韧带位于第1颈神经根的上方,最末一个则位于最后两个胸神经根之间或第12胸神经根与第1腰神经根之间。齿状韧带具有固定脊髓的作用,并可作为椎管内施行手术时的一个标志。

脑脊液

脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)为蛛网膜下腔和脑室系统中存在的一种无色透明,略偏碱性的液体,对中枢神经系统有保护、支持作用,并能转运代谢产物和神经激素。脑脊液与脑的细胞间液相通,渗透压相等,其中相对恒定的离子浓度及其他成分,为中枢神经系统的活动提供了较稳定的微环境。

脑脊液的生成 人脑脊液产生的平均速率约为0.3—0.4ml/min或500—600ml/d,因此总量140ml的脑脊液每5—7h更新一次。大部分(约70%)脑脊液由脑室内的脉络丛产生,其余的则由脑与脊髓的代谢形成,也可由室管膜细胞分泌,或软脑膜、蛛网膜的毛细血管滤过而成,所以临床上用脉络丛切除术治疗脑积水并不完全有效。脉络丛为软脑膜小血管覆盖室管膜上皮(又称脉络膜上皮)而形成的丛状结构,向脑室内突出。脉络丛内毛细血管的有孔内皮的"窗孔"上有隔膜封闭,内皮细胞之间的间隙是开放的,容易让物质通过,脉络膜上皮及上皮细胞之间紧密连接起屏障作用。脉络膜上皮的排列呈极性排列;上皮的基底面接触血液,顶端皱折成许多微绒毛伸向脑脊液。上皮与毛细血管间的基质由较疏松的结缔组织填充。血液中蛋白质通过脉络膜上皮的吞饮小泡输送,进入脑脊液,各种离子依靠脉络膜上皮细胞胞浆内碳酸酐酶和膜上的 Na^+,K^+-ATP酶转运。在上皮细胞内,水离解成 H^+ 和 OH^-,OH^- 与 CO_2 在碳酸酐酶作用下生成 HCO_3^-,H^+ 在上皮细胞基底面与血液中 Na^+ 交换,将 Na^+ 移入上皮内,又依靠上皮细胞顶端膜上的 Na^+,K^+-ATP酶与脑脊液中 K^+ 交换,将 Na^+ 分泌至脑脊液。血浆中 Cl^- 与上皮细胞内 HCO_3^- 交换使 Cl^- 移入上皮,并分泌到脑脊液,上皮细胞内的 HCO_3^- 也可顺电化学梯度进入脑脊液,与 Na^+ 结合成 $NaHCO_3$。Mg^{2+} 通过上皮细胞主动转运进入脑脊液,而 Ca^{2+} 转运出脑脊液。Na^+ 进入脑脊液后建立的渗透压梯度,使水也从血液中移入脑脊液,血液中葡萄糖、某些氨基酸等其他成分也可转运入脑脊液,大分子物质则被脉络膜上皮阻挡,不能进入脑脊液。因此,脑脊液的化学成分与血浆不同,不是血浆的简单过滤物,而是一种分泌物(见表)。

脑脊液与血浆化学成分比较

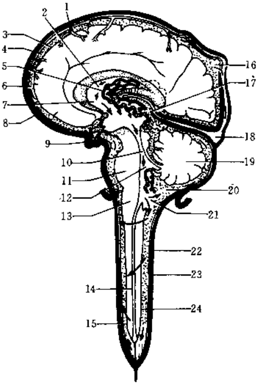
化学成分	脑脊液	血浆
Na^+	136—145mmol/L	136—145mmol/L
K^+	3mmol/L	3.5—5.3mmol/L
Ca^{2+}	1.2—1.4mmol/L	2.2—2.7mmol/L
Mg^{2+}	1.35mmol/L	0.95mmol/L
Cl^-	120—130mmol/L	98—106mmol/L
标准碳酸氢盐	22—28mmol/L	22—28mmol/L
无机磷	0.32—0.65mmol/L	0.97—1.6mmol/L
尿素	2.1—5.4mmol/L	3.2—7.0mmol/L
尿酸	14.9—59.5μmol/L	120—240μmol/L
葡萄糖	2.5—4.4mmol/L	3.9—5.6mmol/L
总蛋白质	0.15—0.45g/L	60—80g/L

影响脑脊液分泌的因素 影响脑脊液分泌的因素有:①全身血压的变化,如果在脑及脉络丛血流的自动调节范围内时,脑脊液的分泌量基本上不受影响,如平均动脉压在8.0—18.6kPa(60—140mmHg)范围内,脑脊液分泌量可无变化。②颅内压超过1.96kPa(20cmH_2O)时,脑脊液分泌量相对地减少。③代谢性及呼吸性碱中毒时,血液中 Na^+ 进入脑脊液减少,脑脊液分泌量减少23%—46%。④直肠温度每增加1℃时,分泌量增加11%。⑤药物影响,如肾上腺皮质激素及醋氮酰胺(diamox)可使分泌量减少50%。麻醉药乙醚等可使分泌量增加。

脑脊液的吸收 大部分脑脊液经蛛网膜颗粒而渗入硬脑膜静脉窦内,其他可能吸收脑脊液的部位有脑室室管膜、软脑膜和蛛网膜血管,以及脑、脊神经根处的淋巴管。脑脊液吸收主要依靠脑脊液流体静力压(1.47kPa,或15cmH_2O)和硬脑脊膜静脉窦流体静力压(0.7—0.8kPa,或7—8cmH_2O)之差形成的压力梯度。血液渗透压增高可以增加脑脊液的吸收,静脉压升高则减少脑脊液吸收。如果炎症和出血等引起颅内压和

脑静脉压同时增高，并且进入恶性循环，脑脊液的吸收量可降低到正常的一半，但疾病进入慢性期后，由于脑室扩大，室管膜细胞的破坏、脱落及细胞间隙的扩大，产生代偿性的脑室壁吸收途径，使颅内压有所降低，而进入高压状态下的分泌吸收平衡状态，即所谓脑积水。

脑脊液的循环 脑脊液不断地被吸收和分泌，并沿着自己的通道，按一定路线循环不止，完成其生理功能，与血液、淋巴循环一样，所以又称“第三循环”。脑脊液循环的动力来自脑脊液的 1.47kPa(15cmH_2O)的流体静力压的推动，脉络丛血管的搏动，室管膜上皮纤毛运动造成的流动，以及蛛网膜下腔与静脉窦之间的压力差。脑脊液经侧脑室出室间孔至第三脑室，经中脑水管入第四脑室，然后经正中孔或两侧孔进入小脑延髓池，由此分头、尾流向，或向上越过小脑半球(见图)。向头端流动的脑脊液到达脑干前方基底池后再度分流，大约一半经过大脑外侧裂到额叶和前颞叶的



脑脊液循环式图

1. 上矢状窦 2. 侧脑室 3. 软脑膜 4. 蛛网膜下腔 5. 脉络丛 6. 蛛网膜 7. 室间孔 8. 硬脑膜 9. 垂体 10. 中脑水管 11. 脑桥 12. 第四脑室 13. 延髓 14. 脊髓 15. 蛛网膜下腔 16. 蛛网膜粒 17. 大脑大静脉 18. 窦汇 19. 小脑 20. 小脑延髓池 21. 正中孔 22. 硬脊膜 23. 蛛网膜 24. 软膜

蛛网膜下腔；另一半绕着脑干流到中部和后部的大脑半球表面。向尾端流动的脑脊液沿脊髓背面到达腰池，由腰池沿脊髓腹面上流至脑干基底池。脑脊液总量的 1/4 存在于脑室系统，3/4 存在于蛛网膜下腔，在脑蛛网膜下腔内流动较为迅速，而在脊髓周围流动较为缓慢。成人坐位时，腰部的脑脊液压力约为 3.44—4.42kPa，侧卧位时腰池的脑脊液压力为0.79—1.77kPa，脑脊液的压力易受脑脊液的吸收、分泌，以及心跳、血压、呼吸、温度、药物等因素的影响，而脑脊液通路阻塞是临床上常见的脑脊液压力增高的原因。因脑脊液生成过多或回流障碍，引起脑脊液总量的病理性增加，称为脑积水。脑脊液生成过多见于脉络丛乳头状瘤。脑脊液回流障碍可见于下列情况：①脑脊液通路发生阻塞，如中脑水管先天性狭窄、分叉和阿诺尔德-希阿利畸形(Arnold-Chiari malformation，脑干下端、小脑蚓部疝入枕骨大孔)；由于炎症或因脑室内出血导致第四脑室中央孔或外侧孔的机化阻塞；以及脑肿瘤压迫脑室系统。上述原因引起的脑积水称为阻塞性脑积水。②转运脑脊液至静脉窦的功能发生障碍，称交通性脑积水，如蛛网膜颗粒炎症，蛛网膜下腔出血，红细胞陷入“蛛网膜绒毛”，此时脑室系统并无明显阻塞。

脑脊液的成分 脑脊液中成分与血浆相比，其蛋白质、葡萄糖、Ca^{2+}、K^+、HCO_3^- 盐和磷酸盐的浓度较血浆低，氯化物和 Mg^{2+} 的浓度较血浆高。脑脊液中蛋白质大部分是白蛋白，球蛋白少于 16%，新生儿脑脊液中蛋白质含量较成人的高。细胞含量很少，白细胞数小于 5×10^6/L，多为淋巴细胞和单核细胞，约(1—3)$\times10^6$/L。还有较多的神经胶质细胞，以及类组织细胞和触脑脊液神经元。脑脊液中还有许多神经递质(或调质)和激素等。脑脊液中某些成分的浓度有头尾之间的差别；腰池脑脊液蛋白含量约大于脑室脑脊液的 1.6 倍，而小脑延髓池脑脊液的蛋白量是脑室的 1.2 倍，因此，脑脊液总蛋白浓度从脑室的 0.06—0.15g/L 上升至小脑延髓池的 0.15—0.25g/L 和腰池的 0.2—0.5g/L，血浆蛋白少量渗出及中枢神经系统代谢产物的增加可能是头尾之间浓度差的原因。氯化物的浓度在脑室内较高，Ca^{2+}、许多激素和神经递质在脑脊液中的浓度都存在头尾之间的梯度，还有昼夜不同的变化。脑脊液较血偏酸性，故碱性药物易在脑脊液中积聚，脂溶性或分子小的药物易进入脑脊液。脑脊液中还存在一定量的脂类和多种酶，如淀粉酶、乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶等。

病理情况下，脑脊液的外观和成分可以改变。①脑脊液中白细胞数大于 5×10^8/L，外观呈云雾状。蛛网膜下腔出血或穿刺损伤椎后静脉丛，脑脊液呈血色或洗肉水色。穿刺引起的出血，在各取液试管中红色依次变淡，但红细胞数小于 360/L，肉眼观察仍可清亮无色。②脑脊液白细胞数超过 5×10^6/L 属病理性增多。中性粒细胞增多见于急性化脓性脑膜炎；单核细胞增多见于慢性炎症、病毒感染；嗜酸粒细胞增多见于中枢寄生虫病。涂片染色检查有时可见致病菌、寄生虫卵和肿瘤细胞等。③蛋白质含量增加可以在脑和脊

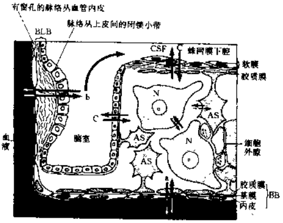
髓的任何病理状态下出现，或许是由于血管通透性增加所致。蛋白含量大于 5g/L，通常是脊髓蛛网膜下腔被肿瘤或其他梗阻性疾患堵塞。蛋白质增高可以是球蛋白或白蛋白，胶体金反应试验可间接反映球蛋白含量。球蛋白增高或白/球比例改变时可引起各种类型的沉淀反应。蛋白电泳可见前白蛋白，而血清中无此蛋白。脑脊液中蛋白质增高而细胞数不增多，称蛋白细胞分离，见于多发性神经根炎，脊髓和脑肿瘤。脑脊液含血时蛋白也增高，可按脑脊液中每 750 个红细胞减去蛋白质 1mg 以纠正误差。④葡萄糖含量减少在脑膜炎早期有重要诊断意义，显著减少（< 2.22mmol/L）见于结核性、隐球菌性、急性化脓性脑膜炎，由于葡萄糖通过脑膜发生障碍，或病原因素对糖的消耗过多所致。脑脊液中的糖常随血糖高低而相应变化。⑤氯化物显著减少见于结核性脑膜炎，脑脊液中的氯化物含量也常受血氯化物增加的影响，应注意两者的比较。

脑脊液的功能　脑脊液对脑、脊髓产生浮力，并起保护作用。脑脊液的比重为 1.007，脑的比重为 1.040，因此使 1500g 重的脑因浮力而减至 50g 左右。脑和脊髓悬浮在脑脊液中，避免与骨面直接接触，减少对脑表面血管和颅神经的压迫，保护脑不受头部突然旋转或移动引起损害。其次，脑脊液可以迅速稀释，或移去脑的代谢产物，提供一个适宜中枢神经系统活动的微环境。脑脊液的酸碱度（pH）可以影响脑血流和呼吸中枢的兴奋性。脑脊液中的神经胶质细胞和类组织细胞有吞噬功能，触脑脊液神经元有感受和分泌的功能，如下丘脑第三脑室周围的触脑脊液神经元可以将垂体激素的促激素或抑制激素分泌到脑脊液中，通过正中隆起处特化的室管膜细胞，即伸长细胞（Tanycytes）输送到门脉系统，调节垂体前叶激素的分泌，此室管膜转运系统的功能也受到外周血循环中神经激素的反馈调节。另一方面，触脑脊液神经元的树突又感受脑脊液中温度、化学成分（如激素）的变化，反馈调节下丘脑的功能。有人认为下丘脑的渗透压感受器、温度感受器、葡萄糖感受器可能就是触脑脊液神经元的受体。触脑脊液神经元又与脑区其他神经元有突触联系，因此，它将神经系统的活动与体液调节联系起来，构成脑－脑脊液神经体液回路。

脑屏障

脑屏障（brain barrier）是血管与脑、脊髓细胞外液之间存在的一个调节界面（regulatory interface），包括血－脑屏障（blood-brain barrier，BBB）、血－脑脊液屏障（blood-CSF barrier，BLB）和脑脊液－脑屏障（CSF-brain barrier，LBB），允许必需的代谢物进入，阻止或移去不需要的代谢产物或毒性物质，使中枢神经系统能够在脑外环境不断变化的情况下，保持一个正常神经组织活动所需要的稳定、适宜的内环境。三种屏障中，血－脑脊液屏障最为重要，血液中成分通过屏障（主要由脉络膜上皮构成）选择性的转运，生成脑脊液。脑脊液与脑组织间液相通，所以脑脊液中理化因素的改变，直接影响脑细胞的活动，接触脑脊液的神经元沟通了脑与脑脊液的联系，所以脑脊液与脑之间的屏障并不完整，也不起重要的作用。

血－脑屏障　由脑毛细血管内皮、基膜和星形胶质的脚板构成（见图）。脑的毛细血管（除脉络丛内血管）不同于其他部位的毛细血管，内皮细胞较薄，无窗孔，细胞之间存在着紧密连接，很大程度上限制了蛋白质和离子的通过，内皮细胞带负电荷，故带阴电荷的物



血－脑屏障（BBB）、血－脑脊液屏障（BLB）和脑脊液－脑屏障（LBB）示意图

a. BBB　b. BLB　c. LBB

AS. 星形胶质细胞　N. 神经元　CSF. 脑脊液

质不易由血液进入脑组织。但内皮细胞内含有大量的线粒体，约为其他组织的 2—3 倍，能够为细胞转运物质作功提供能量。毛细血管内皮的外面有一层基膜，约为内皮细胞厚度的四分之一，较其他部位的基膜厚，但它不能阻挡辣根过氧化物酶等的扩散，所以基膜不能起阻挡大分子的屏障作用。脑毛细血管壁上有星形胶质伸出的脚板贴附，形成一层胶质膜，电镜下见此胶质膜只包绕毛细血管基膜的 85%，因此只能阻挡一些大分子物质，但星形胶质有主动运输某些物质的功能。目前认为三层隔膜中主要由血管内皮细胞和细胞间的紧密连接构成了血脑屏障，基膜和星形胶质对屏障起辅助作用。在脑室旁器官（circumventricular organs）内，毛细血管内皮有窗孔，所以缺少血脑屏障。

血－脑脊液屏障　脑脊液主要由脉络丛生成，所以，血－脑脊液屏障主要位于脉络丛。脉络丛毛细血管内皮是有窗孔的，基膜是断续的，唯有脉络膜上皮及上皮细胞之间的紧密连接构成血－脑脊液屏障，此屏障对蛋白质和离子的转运有选择性作用，血液经过血

－脑脊液屏障生成脑脊液，见“脑脊液”条。

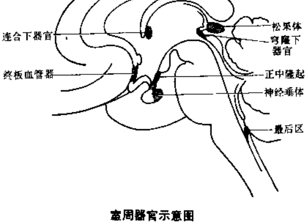
脑脊液－脑屏障 由于脑室及蛛网膜下腔内都充满脑脊液，所以它与脑组织的接触有两种屏障，一是蛛网膜下腔脑脊液－脑屏障，由软膜及其深部的胶质膜组成；另一是脑室脑脊液－脑屏障，由室管膜上皮、基膜与胶质膜构成，其中室管膜上皮的通透性、分泌及转运有一定选择性，对脑脊液与脑组织间液的物质交换有屏障作用，但脑脊液－脑屏障的功能并不十分重要，因为室管膜上皮的连接中，有2—3nm的间隙，允许大分子通过，特化的室管膜细胞——伸长细胞的顶端可以从脑脊液中吸收物质，并通过它的基突将这些物质释放入脑组织和血液。触脑脊液神经元位于脑室、脊髓中央管和脑室旁器官，胞体在室腔内、室管膜上、室管膜内或脑实质内，它们可以是单胺能、氨基酸能和肽能神经元，突起伸入脑脊液，所以沟通脑脊液与脑之间的物质交换。因此，脑脊液与脑细胞间液的成分相似。

血－脑屏障和血－脑脊液屏障的功能 血液中的溶质通过屏障被动性扩散取决于分子的大小、静水压、脂溶性和电离程度。血浆中小分子物质（如蔗糖，分子量为360）比大分子物质（如菊粉，分子量5000）以更快的速度入脑，而蛋白质不易通过屏障，因此，在脑脊液中的蛋白质多数是小分子的白蛋白，对蛋白质的较小通透性可能依靠毛细血管内皮的吞饮作用。许多大分子蛋白或与血浆蛋白结合的物质几乎不能通过，如胆红素和许多药物，90％以上的甲状腺素与血浆蛋白结合，只有1％的游离甲状腺素可以自由进入脑组织间液。青霉素与血浆白蛋白结合，而且脉络丛的转运系统可以将青霉素从脑脊液移至血液，因此它很难进入脑脊液，只有脑膜炎症时，屏障功能减退，青霉素在脑中的含量才足以达到抗菌浓度。脂溶性物质与内皮细胞上的膜脂质有亲和力，脂溶性越强的物质越易通过屏障，如CO_2、O_2、乙醇和许多药物，苯巴比妥亲脂性强，进入脑组织的速度也快。离子化的极性化合物（如碳酸氢盐）进入脑很慢，除非有特殊的转运系统。载体运输是顺浓度梯度的运输，不需要消耗能量。载体是一种蛋白质分子，它可以增加物质的可溶性，葡萄糖、某些氨基酸、胆碱和代谢产物可以通过膜上的载体蛋白进入脑。依靠载体运输的物质有立体的特异性，如D－葡萄糖可以通过，而L－葡萄糖则不能。甘露糖、麦芽糖的通透性大于半乳糖，而果糖的通过很慢。但载体的输送能力可以饱和，在低血糖时，葡萄糖进入脑的效率很高，高血糖时，则载体运输效率较低。剧烈运动引起的血浆乳酸急剧升高，是因为单碳羧载体的饱和，乳酸通过屏障受到限制，使脑得到部分的保护。主动性运输是逆浓度梯度的运输，需要消耗能量，运输方向可以是单方向的，也可以是双方向的，所以既可保持一些对脑有益的物质，也可排出有害的物质，以维持内环境的恒定。离子的主动转运使脑脊液中某些离子能够保持一定浓度，因此，如K^+的浓度总是比血浆低，而Mg^{2+}则维持较高浓度，脑内神经元的兴奋性不会因为血浆K^+浓度的变化而发生明显变化。内皮细胞胞浆中的酶系统组成酶屏障，如多巴脱羧酶、单胺氧化酶的酶促降解阻止L－多巴、单胺类物质进入脑组织，因此血液中的多巴胺、去甲肾上腺素和5－羟色胺是完全不能通过屏障的。

脑内缺氧、创伤、出血、梗死、炎症、肿瘤可使屏障破坏，通透性增高，血液中液体和蛋白渗入脑细胞间隙，产生血管源性脑水肿，此时血管内皮细胞的紧密连接缺损，内皮细胞的吞饮小泡数目增加。新生儿的血脑屏障发育不完善，所以易得核黄疸或脑部感染，一般认为胎儿出生后6个月，脑屏障才发育完善。

脑室旁器官

脑室旁器官，或称室周器官（circumventricular organs）是指排列在脑室周围的缺少血脑屏障的一些结构，含有丰富的血管，胶质细胞和多少不一的神经元。脑室旁器官（见图）包括：①松果体。②连合下器官。③穹窿下器官。④终板血管器。⑤正中隆起。⑥神经垂体。⑦最后区。除最后区外，其他结构均不成对。这些结构的室管膜细胞特化，神经元转化为神经分泌



室周器官示意图

细胞，并与毛细血管直接接触，有些神经元上还有受体。其中毛细血管的内皮细胞有“窗孔”，允许蛋白质与肽类物质通透，所以缺少血脑屏障。它们的功能主要是感受血液中成分的变化，参与神经内分泌的调节功能。

连合下器官（subcommissuval organ） 位于中脑水管与第三脑室交界处，后连合的下方，由第三脑室室管膜细胞衍化而成。细胞高柱状，有纤毛伸入脑室腔。细胞内有丰富的粗面内质网与微管，细胞表面有吸液囊泡，提示细胞有分泌功能，并可从脑脊液中吸收物质。它能感受血浆及脑脊液中血管紧张素含量的变

化，引起口渴和饮水，调节体液代谢。

穹窿下器官（subfornical organ，SFO）　位于第三脑室前背侧，两侧室间孔之间，由神经元胞体与突起、神经胶质细胞、室管膜细胞和伸长细胞组成。SFO 毛细血管丛与脉络丛可直接相连。它存在血管紧张素Ⅱ受体，能感受脑脊液、血浆中血管紧张素的浓度变化，引起饮水行为和血压升高。SFO 神经元与视前区、终板血管器和下丘脑神经内分泌核团（如视上核、室旁核）有纤维联系，故可影响垂体后叶加压素和催产素的释放，调控下丘脑促垂体激素（如促肾上腺皮质激素释放激素）进入垂体门脉系统。

终板血管器（organum vasculosum of the lamina terminalis，OVLT）　位于第三脑室的前腹部，前连合与视交叉之间。血管丰富，神经元较少，面向脑室侧被覆室管膜层，一部分室管膜细胞伸出很长的突起到达血管周围，另一面被覆软脑膜，后者发达的血管网向终板血管器内部伸入形成复杂的毛细血管丛。OVLT 内有去甲肾上腺素能及 5－羟色胺能纤维的投射，后者来自中缝核群。此外，促黄体释放激素免疫阳性纤维分布在毛细血管周围，但其功能尚未明了，因为 OVLT 局部注射血管加压素Ⅱ引起饮水，所以参与水平衡的调节。

正中隆起（median eminence）　位于下丘脑的内侧基底部下端，与垂体柄相接，分内、中、外层。主要为神经纤维的通路，而缺少神经细胞体。内层为室管膜细胞，顶部有微绒毛或带微绒毛的球状突起伸入脑室腔与脑脊液接触，选择性摄取脑脊液内物质。有些细胞称伸长细胞，一端与第三脑室脑脊液接触，另一端伸向软脑膜表面与垂体门脉的初级毛细血管丛接触，构通脑脊液与血液之间的联系。中层含有走向垂体后叶的视上垂体束，外层主要有垂体门脉系统的初级毛细血管丛和终止于毛细血管周围间隙的结节垂体束纤维，发自室旁核的纤维，还有大量的单胺类和肽类纤维，对下丘脑激素的释放起调节作用。

最后区（area postrema）　位于第四脑室底的两侧，迷走神经三角与第四脑室下外侧界之间，与脉络丛相连，含有丰富的神经元。接受外周感觉（主要是迷走神经）和下丘脑的纤维投射，传出纤维至孤束核、下丘脑、迷走神经背核、脑桥的臂旁外侧核以及延髓尾端的儿茶酚胺能神经元。最后区参与心血管活动的调节，维持正常血压和心率。它能够感受血浆或脑脊液中 Na^+ 浓度变化而调节体液平衡，狗和猫的最后区是一个催吐化学感受器。最后区神经元含有儿茶酚胺类物质和加压素，释放增多可以使脉络丛血流量减少，影响脑脊液的生成。

神经心理学

神经心理学（Neuropsychology）是心理学的一个分支，它的任务是研究心理活动的神经解剖和神经生理基础。神经心理学科学发展历史是从 19 世纪开始的。在这以前，心理与脑的关系只是一些推测和猜想。18 世纪的著名解剖学家 Gall 把脑看成心灵的器官，促使后来的研究者对心理和脑的关系作更细致的观察和进行更精细的神经解剖工作。1861 年 Broca 发现一个失语症病人与左脑额下回后部病变有关，经过若干年的补充观察，使他得以证明；运动性言语同左半球额下回后部有关。1873 年 Nernicke 发现，左半球颞上回后 1/3 损伤时，对可听见的言语发生理解困难。这样，心理活动的最复杂形式可以被看作是脑的特定部位的功能。于是神经病理学家开始热情地搜集事实，企图证明另一些复杂的心理功能也能直接定位于脑的特定部分，不久在大脑皮质中找到了“书写中枢”、“计算中枢”、“阅读中枢”等等。但是这种定位观点遭到了英国著名神经学家 Jackson 等人的反对，他们认为复杂的心理活动与其说是脑皮质特定部分工作的产物，不如说是整个脑活动的结果。这就需要对心理活动的脑机制重新审定。1929 年 Boring 提出“神经心理学”一词，标志着系统研究心理或行为与脑的关系的开始。20 世纪 30 年代以后 Penfield 等的工作尤为令人注目，他用弱电流直接刺激接受开颅手术病人的大脑皮质各部位，根据病人的感受，获得了有关皮质感觉、运动等功能的精确定位，揭示了颞叶皮质和记忆功能的关系。之后，苏联学者 Luria 根据 40 多年对脑局部损伤患者心理或行为变化的观察，总结了关于人的复杂心理活动的脑的基础，用系统分析的方法试图说明大脑的哪些系统参与知觉和行动，言语和思维，运动和有目的的意识活动，1973 年他在《神经心理学原理》一书中论述了这门新学科。因此，Luria 被认为是“神经心理学”的奠基人之一。另一位杰出的神经心理学研究者 Sperry 对“裂脑”病人的研究发现，大脑左右两半球各自存在优势功能。

神经心理学主要研究内容如下：

对某些基本概念的重新审定　首先是“功能”的概念，神经心理学采用了“功能系统”这一术语来解释人的心理过程。由于心理活动的高度复杂性，每一种心理过程都不是局限的细胞或细胞群单独完成的，而是由许多不同部位的脑组织共同参与来实现的，也就是说，心理活动是人脑功能的概念，并不象肝脏分泌胆汁，胰腺分泌胰液那样，每一项心理活动都是一个有许多神经组织参与的复杂的“功能系统”，人的知觉、记忆、认知、运用、言语、思维、书写、阅读、计算等都不是孤立的能力，不能理解为有限细胞群的直接功能，不能机械地定位于一定的脑区。由于采用功能系统的概念，心理功能在人脑中的“定位”概念也随之改变。脑局部损伤的资料以及比较解剖学，皮质刺激法积累的事实表明，人脑各部功能是非常不同的，局部脑损伤所

引起的综合征也各异，只有通过对功能系统障碍的周密的评定分析，并与局部脑损伤时出现的全部症状加以比较，才能解决“定位”问题。例如，左半球顶－枕（顶下）区损伤，除了有空间定向障碍，必然还有其他症状，如计算、理解复杂的逻辑语法结构的严重缺陷，而颞区局部损伤则表现为听觉、言语、记忆的障碍，都没有空间定向、计算等障碍。其所以必须作这种详尽的结构性分析，还由于“症状”概念的重新审定，因为，既然心理活动是一种复杂的功能系统，依赖于大脑皮质各区和皮层下组织的协同工作，那么，其中各个区的损伤都能导致整个功能系统的崩溃，而且由于损伤位置不同，功能系统所遭破坏也是不同的。因此，简单的症状概念已不能满足功能定位要求。必须对症状的结构作详细的心理学分析，揭示导致功能系统瓦解的基本因素，才能获得病灶定位的结论。

脑的三个基本功能联合区　Luria 认为人脑可以区分出三个基本的功能联合区，任何一种心理活动的实现都必须要有它们参与。每个基本联合区都有着分层次的结构。这三个功能联合区是：①调节紧张度和觉醒状态的联合区：位于脑干网状结构、间脑和大脑皮质内侧部，按“非特异性”神经网形式构成。通过上行网状系统的激活作用，唤醒皮质，调节皮质功能状态。通过下行网状系统发送皮质的指令。同时这一联合区又和皮质高级部位紧密联系，受到皮质的影响，参与心理活动的最复杂形式。②接受、加工和储存信息的联合区：位于两半球后部，包括枕叶、颞叶、顶叶和相应的皮质下神经组织。此区具有高度模式特异性。有三个层次结构：即一级区（投射区），神经元具有高度感觉形态特征；二级区（投射－联络区），适应于信息加工与编码；三级区（重叠区），进行高级抽象和经验储存。这三个层级具有特异性递减规律（一级区特异性最大，三级区最小），且功能逐渐偏侧化，导致大脑功能的不对称性。③规划、调节和控制复杂活动形式的联合区：位于大脑两半球前部，也有三个皮质区，但神经冲动从三级区向二级区、一级区传递。前额叶三级区同脑下部结构、网状结构以及其他皮质部位有丰富的双向联系，既有利于接受和综合来自脑各部的传入信息，又有利于组织传出冲动，在人的复杂行为调节和控制中起重要作用。此区担当活动程序编制、调节和控制，还参与随意运动的调节。

大脑两半球功能的差异　近几十年来，关于人脑两半球功能的研究，已经突破了认为右利手者左半球是优势半球，右半球是次要半球的概念。Sperry 关于“裂脑”的研究，证明右半球同样有许多特有的功能。现有的研究证据表明，左半球功能具有分析的、抽象的、继时的、理性的和主题的特征，右半球功能具有全息的、具体的、同时的、直观的和同格的特征。左半球在语言和与语言有关的概念、抽象、逻辑分析能力上占优势，右半球则在空间知觉、音乐绘画等整体形象，具体思维能力上占优势。两半球似乎是两套不同类型的信息加工系统，它们相辅相成，以实现完整和准确的行为。

临床神经心理学检查　临床神经心理学检查是根据神经心理学的原理研制的一些测验，目的在于正确地预测脑器质性障碍和了解脑器质性损害的功能障碍的性质和程度。测验项目多为操作行为方面的内容，经过标准化，取得常数，即可对人的心理或行为作定量分析。现在常用 Halstead Reitan 神经心理学成套测验，Luria Nebraska 神经心理学成套测验，韦克斯勒记忆量表（WMS）等。

内 分 泌

内分泌

细胞分泌物不经导管而直接释放至组织液或进入血液的生理现象，称为内分泌(endocrine)。此类细胞称为内分泌细胞。内分泌细胞比较集中分布而形成内分泌腺。经典的内分泌腺有垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰岛及松果体等。散在分布的内分泌细胞存在于消化道粘膜、性腺等组织中。近年来大量研究发现许多体细胞兼有内分泌作用，如神经细胞分泌多种神经肽，心房肌分泌心钠肽，肾小管上皮细胞分泌红细胞生成素等；大多数组织或细胞还有分泌前列腺素等的功能。因此，内分泌系统是包括内分泌腺及分散于机体各部位内分泌细胞的一个巨大系统，其共同的特征是能分泌激素，具有调节机体各部分生理及代谢功能、维持内环境相对稳定。

内分泌功能与神经系统关系密切。不少神经细胞具有内分泌功能，它们不仅控制神经细胞本身的活动，还直接或间接调节许多内分泌腺的活动。如下丘脑分泌的多种内分泌物质可控制腺垂体的内分泌细胞的分泌，而腺垂体分泌的激素又可作用于甲状腺、肾上腺皮质及性腺等，调节它们的分泌活动。而神经垂体及肾上腺髓质的内分泌活动直接受到下丘脑、交感神经的支配。当然，许多内分泌细胞或内分泌腺分泌的激素也可作用于神经系统，调节神经系统的功能。

内分泌腺或内分泌细胞之间的相互作用更为复杂，因为不仅一种内分泌腺产生的激素可作用于其他内分泌腺，甚至在同一组织中一种内分泌细胞产生的激素也可直接作用于邻近的内分泌细胞，从而调节其协调活动。如胰岛中各种内分泌细胞之间就是如此。此外，一些内分泌腺发挥作用而引起的代谢改变又能间接引发其他内分泌腺活动的改变，如肾上腺活动引致血糖升高，可以促进胰岛B细胞分泌胰岛素，从而调节血糖的平衡；甲状旁腺分泌甲状旁腺素可促进血钙升高，而血钙过高又可增强甲状腺滤泡旁细胞等分泌降钙素以维持血钙的平衡。由此可见，内分泌系统是人体信息传递中不同于神经网络的另一重要而庞大并能随机体内外环境变化而变化的调控系统。

内分泌疾病种类很多，包括原发于内分泌腺的疾病（功能减退，功能亢进）；继发于非内分泌腺疾病的内分泌功能异常，如继发于肝硬化、慢性心力衰竭的醛固酮增多症；非内分泌肿瘤引起的异位激素综合征，如肺癌等引起的抗利尿激素分泌过多症；和长期激素治疗所引起的内分泌腺病变，如泼尼松长期使用引起的垂体－肾上腺皮质功能减退或萎缩。内分泌疾病常影响体内其他系统的功能和代谢，而产生相应的症状。

激素

激素(hormone)是内分泌腺体或细胞所产生的微量而高效的化学物质，分泌进入血液，随着血液循环，作用于一定的器官、组织或细胞（分别称之为靶器官、靶组织或靶细胞），发挥特定的作用。如甲状腺分泌甲状腺激素，胃肠道粘膜中的某些内分泌细胞分泌胃肠道激素等。

现知还有不少激素分泌后，并不进入血液循环，而是通过组织液扩散，作用于邻近的靶组织，称为“组织激素”或“局部激素”，如胰岛细胞分泌的生长抑素(somatostatin)可作用于胰岛的A及B细胞，分别抑制其分泌胰高血糖素或胰岛素，称此为旁分泌(paracrine)。脑中有许多神经元能分泌一些多肽类激素，称为神经肽，主要在突触间扩散，调节邻近神经元，或作为神经递质，或加强其神经递质的合成、分泌或作用效果，而作为神经调节(modulator)。通常将这类分泌神经肽的神经元称为旁神经元(paraneuron)，并被认为是介于神经元与内分泌细胞之间的细胞。近来发现，许多非内分泌组织或体细胞也能分泌一些化学物质，发挥激素样作用。如多种细胞能合成前列腺素类物质，而激肽也是由多种组织或细胞参与合成的。此外，肝细胞、心肌细胞、肾小管上皮细胞等几乎都参与某些激素的生成，因此，激素实际上是细胞产生、分泌，并在细胞与细胞之间起传递信息的化学物质，是一类化学信使，对机体的生长、生殖、发育、分化、适应、代谢等具有重要的调节作用。

激素一词，系1902年Bayliss和Starling根据促胰液素的发现而命名的，其原意是“兴奋”或“激发”，实际上有不少激素更多具有抑制的作用，可以传递抑制信息，抑制特定细胞的代谢与活动。

激素分类 根据化学本质，将目前所发现的激素分为四大类：

蛋白质和多肽激素 此类激素种类最多，分子大小也相差很大，小的仅由3个氨基酸残基组成如促甲状腺素释放激素(TRH)，大的如促甲状腺素(TSH)是糖蛋白，分子量达25 000—28 000。神经肽、下丘脑及垂体激素、胰岛激素、胃肠道激素，以及甲状旁腺、胸腺、胎盘等所分泌的激素皆属于此类。

氨基酸衍生物 主要是酪氨酸的衍生物，如甲状腺激素及肾上腺髓质激素；松果体产生的褪黑激素是由色氨酸衍生的产物。

类固醇激素 在体内由胆固醇转化而生成，包括肾上腺皮质激素，睾丸及卵巢所分泌的性激素。维生素D_3需要在肝、肾等处转化为活性的1α,25－二羟维生素D_3，有人也将其归属于类固醇激素。

脂肪酸衍生物激素 多不饱和脂肪酸在细胞内代

谢而产生的激素有各种前列腺素、血栓烷(thromboxin)及近年来发现的白三烯(leukotriene)及脂氧素(lipoxin)。

激素受体 靶细胞具有能识别激素,并与之发生特异性、高亲和力结合,从而启动各种生物效应的分子,称为该激素的受体。目前已分离的受体分子均为蛋白质。由于激素与相应受体的结合特异性强,受体的分布因细胞而异,故激素作用时有特定的靶细胞范围。甚至同一激素作用于不同受体可以引发不同的生物效应,显示出激素作用的多样化。由于激素与受体结合的亲和力甚强($K_D 10^{-8}$—10^{-10}),因此激素在体液中浓度很低(10^{-8}—10^{-12}mol/L)时即可表达其生物效应。蛋白质多肽激素或肾上腺髓质激素的受体存在于靶细胞的细胞膜上,激素与此类受体结合时,可引发靶细胞内产生某种化学成分的改变,以利于进一步传递信息,称为第二信使,常见的如环腺苷酸(cAMP)及Ca^{2+}等,可进一步调节细胞内代谢及生物效应。类固醇激素及甲状腺激素等由于有较强的脂溶性,易于进入细胞,它们主要在胞液或胞核等部位与特异的受体蛋白质结合,最终常作用于染色质,调节酶或其他功能性蛋白质的生物合成,表达相应的生物活性。

激素作用机制 根据激素受体存在部位的不同,激素在细胞内的作用机制有很大的差别。大致有以下几种作用模式。

膜受体-cAMP作用模式 下丘脑激素、垂体激素、高血糖素、5-羟色胺,以及肾上腺髓质激素等主要以此种方式发挥作用。此调节系统在细胞膜上由受体、G-调节蛋白及腺苷酸环化酶三部分组成,在膜上流动。当激素在膜外侧与相应受体结合,通过膜内G-调节蛋白的转导作用,即可改变膜内侧腺苷酸环化酶的活性,调节并催化ATP分解生成cAMP的作用(图1)。G-调节蛋白的作用则受到GTP的影响,即GTP能与此蛋白结合而使其与激素-受体复合物分离而发挥其转导作用,但是此蛋白又能迅速使GTP分解而消除其调节cAMP生成的活性。生成的cAMP又可被细胞内磷酸二酯酶水解成AMP,因此激素作用后,仅有一时性的调节cAMP的作用。

$$ATP \xrightarrow[-PPi]{\text{腺苷酸环化酶}} cAMP \xrightarrow[+H_2O]{\text{磷酸二酯酶}} AMP$$

G-调节蛋白有激活型及抑制型等多种,分别受多种相应受体激活。如与肾上腺素能β受体(R_s)结合的是激活型G-调节蛋白(G_s),激活后结合了GTP即能加强腺苷酸环化酶活性而促进cAMP的生成;而与肾上腺素能α_2受体(R_i)结合的是抑制型G-调节蛋白(G_i),激活后则抑制腺苷酸环化酶的活性而减少cAMP的生成。

第二信使cAMP可进一步在细胞内作用于cAMP依赖性蛋白激酶(简称A激酶),此种激酶可作用于多种酶蛋白或功能性蛋白质,催化它们进行磷酸化修饰而改变该类酶或蛋白质的活性或功能,影响各种物质的代谢或细胞的生理活动。

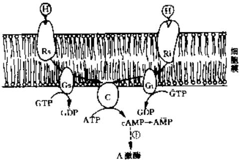


图1 膜受体-环腺苷酸作用模式
H.激素,R_s及R_i.受体,G_s及G_i.G-调节蛋白,C.腺苷酸环化酶

膜受体-磷脂酰肌醇代谢模式 神经递质乙酰胆碱、下丘脑及垂体分泌的某些激素,如促甲状腺素释放激素、加压素、血管紧张素Ⅱ,乃至肾上腺素通过α_1受体而作用时,均通过此种方式作用,最终使靶细胞液中Ca^{2+}浓度升高而显示出各种生物效应。当激素(H)与相应受体(R)结合后,也通过相应的G-调节蛋白(G)转导,从而激活膜上的磷脂酶C,催化膜内侧的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP_2)水解,产生甘油二酯(DG)及三磷酸肌醇(IP_3),此两者均可作为第二信使而发挥作用(图2)。

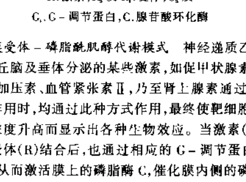


图2 膜受体-磷脂酰肌醇作用模式
PL-C.磷脂酶C, C-K.蛋白激酶C,
PS.丝氨酸磷脂,PIP_2.磷脂酰肌醇二磷酸,
DG.甘油二酯,IP_3.三磷酸肌醇

$$\underset{(PIP_2)}{\text{磷脂酰肌醇4,5-二磷酸}} \xrightarrow{\text{磷脂酶C}} \underset{(IP_3)}{\text{三磷酸肌醇}} + \underset{(DG)}{\text{甘油二酯}}$$

三磷酸肌醇进入胞液后主要作用于内质网,使其中贮存的Ca^{2+}大量释放到胞液中,同时细胞膜对Ca^{2+}的转运加强,使细胞外液中Ca^{2+}进入胞液增多。Ca^{2+}在胞液中能直接作用于一些酶或蛋白质而调节代谢及细胞功能,也可与钙调蛋白(calmodulin)结合而调节一些酶的活性,改变细胞内一些物质的代谢。

甘油二酯在细胞膜中,与磷脂及Ca^{2+}共同作用,

可以加强蛋白激酶C的活性，催化一些酶或功能性蛋白质的磷酸化修饰，如糖原磷酸化酶、脂肪酸合成酶、Ca^{2+}-ATP酶、Na^{+},K^{+}-ATP酶、肌钙蛋白等，甚至一些受体如胰岛素受体，也会受其磷酸化修饰而改变其功能。

膜受体-磷酸化修饰模式 有些蛋白质激素如胰岛素在膜上与受体结合后，可使受体表现出酪氨酸蛋白激酶活性，从而加强对受体本身的磷酸化，再进一步加强对其他膜蛋白的磷酸化修饰，形成磷酸化的级联反应，从而调节一些细胞内的代谢及生物功能。

细胞内受体作用模式 类固醇激素、甲状腺激素等易进入细胞内与特异的活性受体以高亲和力结合，形成活性复合物，再转移到细胞核内在染色体上发挥作用；甚至直接进入细胞核在染色质上与受体结合而发挥作用，如雌二醇。由于它们能作用于染色质，故能影响DNA，改变其转录，调节某些蛋白质的生物合成，从而改变了该细胞的基因表达，出现各种形态或功能的改变。

有些激素如甲状腺激素，除了受体复合物作用于核染色质以外，尚能作用于线粒体或其他部位，表现出该部位功能的改变，甲状腺激素促进线粒体氧化磷酸化的功能与此有关。

激素分泌的调节 激素在细胞内合成后，通常均以颗粒状态（直径0.1—0.4μm）贮存于胞液中，但类固醇激素并无明显的贮存，甲状腺激素则以甲状腺球蛋白形式贮存于滤泡内的胶质中。许多外界刺激如光、温度，或是体内刺激如血压、血糖或渗透压等的变化，都可影响相应激素的分泌或生物合成。使激素能按适当的速度释放到体液中。内外刺激一般通过中枢神经系统可以直接或间接地控制着各种内分泌腺的分泌功能。旁神经元本身就可分泌各种神经肽；下丘脑的神经元能分泌多种释放激素（或抑制激素），后者再控制腺垂体激素的生成和释放。腺垂体激素中大多具有促激素的作用，它们可以分别促进肾上腺皮质、性腺及甲状腺激素的分泌。而神经垂体及肾上腺髓质则直接通过神经支配而影响其激素分泌。但是甲状旁腺及胰岛激素的分泌仅是直接受血钙或血糖浓度变化的调节。可见调节激素分泌的方式也是多种多样的。至于分泌的激素在体液中能达到稳定的水平还需要通过精细的反馈调节。例如腺垂体分泌的促甲状腺素可促进甲状腺素的分泌，但血中甲状腺激素增高时，则可反过来控制下丘脑分泌促甲状腺素释放激素，从而调整腺垂体促甲状腺素的释放，使血中甲状腺激素维持在恒定的生理水平。前述血钙或血糖分别对甲状旁腺素或胰岛素分泌的调节，也是一种反馈调节的形式。

激素的转运与灭活 激素在血液中转运时处于不断更新的状态之中。不同的激素，其半寿期也相差甚大，短的只有几分钟，许多肽类激素就是如此；类固醇激素的半寿期则较长，可达数小时，甲状腺素则长达数日，这是由于类固醇激素及甲状腺激素在血中都与特异的结合球蛋白结合而转运之故。实际上，其中具有生物活性的游离激素更新还是相当快速的。此种更新是通过激素的灭活与排泄来实现的，从而使激素从血液中清除，降低其浓度。灭活通常是通过酶的催化而代谢，形成的产物易于从尿或胆汁排出体外。由于激素既接受调控地分泌，又不断地灭活而更新，从而使激素处于动态平衡之中，适应各种内外环境的变化而调整其浓度，来完成必要的生理的功能改变。

由此可见，一个激素分子在体内可以经历生物合成、贮存、释放、转运、与受体结合、产生生理效应，以及灭活、排泄等过程，这些过程的改变将随时影响其在血中的水平及其对机体的影响。正常的情况下通过多种方式的调节能适应机体的要求。任何一个环节的障碍，会产生各种激素功能亢进症或功能减退症。

下丘脑激素

下丘脑激素（hypothalamic hormone）是指下丘脑一些神经内分泌细胞所分泌的多种神经激素的总称。下丘脑神经内分泌细胞按形态可分为神经内分泌大细胞及神经内分泌小细胞两类。视上核、室旁核的大细胞可合成加压素（抗利尿素）及催产素，由运载蛋白沿轴突转运到神经垂体，再释放入血液，所以应属于下丘脑激素。下丘脑的弓状核、腹内侧核、背内侧核、视前区等部位的小细胞则分泌各种释放激素或释放抑制激

下丘脑激素

类　别	激　素	组成
下丘脑释放或抑制激素	促甲状腺素释放激素(TRH)	3肽
	促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	41肽
	促性腺激素释放激素(LHRH)	10肽
	生长激素释放激素(GHRH)	44肽
	生长激素抑制激素（生长抑素）(GHIH)	14肽
	催乳素释放激素(PRH)	TRH?
	催乳素抑制激素(PIH)	多巴胺?
	促黑激素释放激素(MSHRH)	CRH?
	促黑激素抑制激素(MSHIH)	3肽?
下丘脑-神经垂体激素	加压素（抗利尿素）(VP、ADH)	9肽
	催产素(OT)	9肽
下丘脑神经肽*	P物质(SP)	11肽
	神经降压肽(NT)	13肽
	血管活性肠肽(VIP)	28肽
	血管紧张素Ⅱ(AT)	8肽

* 下丘脑中已发现的神经肽还有β内啡肽及其他阿片肽，促肾上腺皮质激素及促黑激素等。

素，从正中隆起进入垂体门脉血液，再作用于腺垂体的各种靶细胞。各种神经内分泌细胞均为肽能神经元，各种下丘脑激素几乎均为多肽。除上述下丘脑激素外，下丘脑尚能分泌血管活性肠肽、β内啡肽、促肾上腺皮质激素、血管紧张素Ⅱ、P物质及神经降压肽等多种神经肽。

促甲状腺素释放激素 促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone，TRH)的三肽结构为焦谷-组-脯酰胺，无种属特异性。主要功能是维持腺垂体中促甲状腺细胞的结构与释放促甲状腺素，也能促进催乳素释放。其作用机制主要是通过膜磷脂酰肌醇代谢，升高细胞内第二信使 Ca^{2+} 而发挥作用的，使质膜及分泌颗粒中蛋白质磷酸化而调节促甲状腺素或催乳素分泌，同时也促使核内非组蛋白磷酸化，加强促甲状腺素及催乳素有关的 mRNA 转录及生物合成。此外，TRH 尚能促进库欣综合征患者的腺垂体分泌 ACTH；促进肢端肥大症患者的腺垂体分泌生长激素。大脑中也有 TRH 受体。已知 TRH 对人可引起行为改变，如暂时精神欣快、情绪激动等。

TRH 合成方式未完全了解，合成后以脉冲方式分泌入血，有昼夜周期，睡前最高，睡后降低，成人血浆中浓度可达 5—200ng/L，半寿期仅为数分钟。在血浆中可经脱酰胺酶作用而失活，经羧基肽酶作用而降解，部分可随尿排出；如经氨肽酶作用去其焦谷氨酸残基后，则仍有活性。由于在消化道中不被分解，故可口服利用。甲状腺激素可增强其失活而有调节 TRH 水平的意义。

除下丘脑外，大脑皮质、脑干、神经垂体及松果体等部位也有 TRH 存在，甚至胃肠道、胰腺、生殖器官中也有。因此它又属于脑肠肽。

促肾上腺皮质激素释放激素 1981 年 Vale 等阐明促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone，CRH)为单链 41 肽，C 末端为异亮酰胺基，此残基对活性至关重要。此激素能强烈促进腺垂体中 ACTH、β-促脂解素和 β-内啡肽的合成与分泌。在动物实验中还能促进 α-MSH 的释放，使它们在血液中浓度升高。这是因为这些激素都是来自同一前体阿黑皮素原(POMC)之故。在脑内，CRH 还能刺激交感神经，引起血中肾上腺素，去甲肾上腺素，乃至血糖及高血糖素增加。CRH 的作用是以 cAMP 为第二信使的，但糖皮质激素可阻断该作用，故有反馈抑制分泌 ACTH 的作用。

促性腺激素释放激素 促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone，GnRH)的结构为单链 10 肽，氨基端为焦谷氨酸，羧基端为甘氨酰胺。哺乳动物及两栖类动物的 GnRH 相同，但与鸟类、爬虫类及鱼类的则不同，同一动物中 GnRH 可能不止一种。对腺垂体，它能促进黄体生成素及促卵泡激素的合成与释放，作用很强。外源大剂量使用 GnRH，在卵泡期早期有抑制排卵的作用，在黄体期中可使月经提前，血浆孕酮降低，说明有溶黄体作用；在男性中长期使用也出现血浆 LH、FSH 及睾酮下降的现象。此种矛盾现象可能是大量 GnRH 使垂体释放大量 LH，过多时 LH 通过减量调节(下调，down regulation)可使性腺上 LH 受体减少，导致性腺中性激素合成降低，以致生殖功能受到抑制。此外，GnRH 在海马、嗅球等大脑边缘系统也有，可能参与调节交配活动。

GnRH 是在下丘脑的内侧基底结节区域(正中隆起和弓状核)及基底结节前区域(视交叉上区及视前核)合成的。下丘脑又有肽酶可使其降解而失活。雌激素及睾酮可促进其降解，这具有调节 GnRH 水平的意义。

生长激素释放激素 1982 年 Spiess 从人胰类癌细胞中分离出生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone，GHRH)，为一单链 44 肽，但其 N-端 29 肽酰胺仍有功能。极小剂量 GHRH 就能快速促进腺垂体分泌生长激素，此种作用能被生长抑素所对抗。大剂量 GHRH 还能促进催乳素的分泌。GHRH 的作用，不仅以 cAMP 为第二信使，同时磷脂酰肌醇代谢加强，还需要有 Ca^{2+} 参与作用。在作用于垂体生长激素细胞时，可促进生长激素 mRNA 的转录，显然与生长激素的生物合成加强有关。此种激素可用于治疗侏儒症及创伤愈合等。

生长激素抑制激素 生长激素抑制激素(growth hormone release inhibiting hormone，GIH)又称生长抑素(somatostatin)，为单链带二硫键的 14 肽，未发现有种属差异。对腺垂体能强烈抑制其分泌生长激素，作用迅速，但时间短暂，其生物半寿期仅为 5min，可被肽酶催化而水解。肢端肥大症病人注射此激素时，血中生长激素下降。但停止注射后又复上升。此外，也能抑制 TRH 对垂体前叶促甲状腺素分泌的促进作用。在垂体细胞中，生长抑素作用于膜受体后，可使细胞内 cAMP 下降，同时也干扰了 Ca^{2+} 的作用，故能对抗生长激素释放激素的作用。此外，生长抑素还对中枢神经系统有抑制作用。事实上生长抑素在脑中广泛存在，而以下丘脑正中隆起及弓状核处含量最高，因此，此激素有可能是中枢神经系统的抑制性神经递质，具有镇静和降温作用，能延长巴比妥类药物引起的睡眠。除神经系统外，胰岛及胃肠道的 D 细胞也能分泌生长抑素，作为旁激素抑制胰岛中高血糖素及胰岛素的分泌；对胃肠道则能抑制促胃液素、促胰液素、血管活性肠肽、胃动素、胃酸、胃蛋白酶以及胰液、胰酶的分泌。

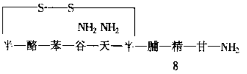
催乳素释放激素及抑制激素 TRH 可促进腺垂体催乳素的释放，是否另有特殊的释放激素，目前仍无定论。已知血管加压素及血管活性肠肽也有促进催乳素释放的作用。关于抑制激素，已早有报道。现知多巴

胺的抑制作用最强，并在垂体门脉血中有足够的浓度抑制催乳素的合成与分泌，相信多巴胺是其抑制激素。此外，多巴胺还有抑制促甲状腺素释放的作用。

促黑激素释放激素及抑制激素 促黑激素释放激素的结构仍未完全肯定，由于促肾上腺皮质激素释放激素能同时调节 ACTH 及 MSH 的分泌，而且动物血浆 β-MSH 水平在多种情况下均与 ACTH 保持平行的变化，有可能动物体内的 MSH 主要就是依赖 CRH 进行调节的。

至于促黑激素抑制激素（melanocyte-stimulating hormone release inhibiting hormone, MIH)，则发现有两种类型，MIH-Ⅰ为一三肽，脯-亮-甘-NH_2，可抑制垂体释放 MSH，并有抗抑郁作用，引起精神欣快。MIH-Ⅱ为一五肽，其抑制 MSH 释放的活性较弱。MIH-Ⅰ的结构类似于催产素的一段，下丘脑中有肽酶可催化催产素水解，可能产生此激素。但是此两种小肽是否具有生理调节的意义仍存在问题。

血管加压素 血管加压素（vasopressin, VP）简称加压素，又称抗利尿素（antidiuretic hormone, ADH）。为一带二硫键的 9 肽酰胺，人和大多数动物的加压素结构的 8 位上为精氨酸，其结构如下：



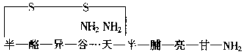
故又称精氨酸血管加压素（arginine vasopressin），以有别于猪的 8 位上为赖氨酸的赖氨酸血管加压素。起初人们以为血管加压素的主要生理功能是促进肾脏对水的重吸收，故称之为抗利尿素。后来知道它对心血管活动也起着重要的调节作用。它作用于血管平滑肌的血管升压受体，引起血管平滑肌收缩。在安静情况下，血浆中血管加压素的浓度与体内的水量有关。大量饮水后，血浆血管加压素的浓度显著升高，在正常情况下，将首先引起抗利尿效应；只有在血浆血管加压素明显高于正常时，才引起血压升高。这是因为血管加压素一方面能使血管平滑肌收缩，另一方面又能提高压力感受器的敏感性，故缓冲了升血压效应。特别是当交感神经和肾素-血管紧张素系统等活动发生异常时，血管加压素在血压调节中就起重要作用。例如在禁水、失血等情况下，动脉血压趋向于降低，此时血管加压素释放增加，维持动脉血压于一定水平。

抗利尿素的抗利尿作用主要是增加肾小管和集合小管对水的通透性，使水分更易随渗透压差由肾小管进入高渗的组织间隙，因而尿液浓缩，作用机制主要是通过激素与远端小管或集合管基底细胞膜上受体结合后，以 cAMP 为第二信使，使膜蛋白发生磷酸化修饰而增加了膜上水孔道的数目而致。ADH 分泌增加，则尿量减少，反之则引起利尿。通过 ADH 调节尿量，继而也就调节了体液量。ADH 在脑中能增进学习和记忆，并有促进 ACTH 释放的作用。ADH 由下丘脑视上核和部分室旁核神经元所合成。在核糖体上，以 mRNA 为模版，先合成激素前体及其运载蛋白Ⅱ（neurophysin Ⅱ），运送到高尔基体，形成分泌颗粒，以神经小泡形式，顺轴突轴浆流向神经末梢。在运输过程中，小泡中的蛋白酶将激素前体分解成有活性的激素，并在膨大的轴突末端贮存，当下丘脑神经元的神经冲动沿轴突传导到神经垂体时，通过乙酰胆碱作为递质，立即引起贮存激素的神经末梢去极化，Ca^{2+} 进入小泡，使激素与运载蛋白Ⅱ解离，同时神经质膜通透性增加或破裂，使 ADH 释放入邻近的毛细血管循环，部分激素甚至可与运载蛋白Ⅱ一齐释放入血。去甲肾上腺素通过 β 受体则可抑制其分泌。进入血液的 ADH 主要在肝、肾降解失活，胎盘也可使其降解。

ADH 分泌的调节有：①渗透压：视上核或室旁核神经元实质上是渗透压感受器。血浆晶体渗透压改变 1%—2%，即可改变 ADH 的分泌。当细胞外液处于高渗状态时，细胞体积缩小，可刺激渗压感受器，引起 ADH 释放；低渗时则抑制 ADH 释放。因此血浆渗透压的变化是调节 ADH 分泌最重要的因素，从而保持血浆渗透压的相对恒定。②血量：当人体站立或失血而引起有效血量降低，可增加 ADH 的分泌。血量过多时左心房被扩张，刺激了肺静脉的容量感受器，将神经冲动经迷走神经传入中枢，间接地抑制下丘脑神经垂体系统释放 ADH，从而引起利尿。此作用对维持血量具有重大的意义。③血压：血压升高时刺激颈动脉窦及主动脉弓的压力感受器，其神经冲动沿迷走神经传入，反射性地抑制 ADH 的释放。④其他：疼痛、创伤、精神刺激等应激刺激也可促进 ADH 释放，使尿量减少。恶心时也能通过呕吐中枢的反射刺激而引起大量释放 ADH。

抗利尿素分泌减少可引起尿崩症。抗利尿素分泌增多可由于恶性肿瘤异位分泌，抗利尿作用增强，使尿钠升高而持续低血钠。

催产素 催产素（oxytocin, OT）是神经垂体释出的 9 肽激素。其结构如下：



主要生理作用是引起乳腺腺泡周围肌上皮细胞收缩，导致排乳。此外，也可引起子宫收缩。由于结构上颇似抗利尿素，其抗利尿能力为 ADH 的 0.5%—1%，而在行为效应上则与 ADH 对抗，有促进遗忘的作用。此激素的合成、转运、神经垂体贮存及释放方式几乎与 ADH 完全一样，但系与运载蛋白Ⅰ一齐转运而释放，此蛋白质与运载蛋白Ⅱ不同。婴儿对乳头的吸吮刺激是引起催产素释放的主要原因，其时血中催产素水平显

著升高。妇女在非妊娠期或非哺乳期，以及男性成人血中催产素含量极低。孕妇近临产时，宫体膨大及宫颈受压或牵引，也可反射性促进催产素释放。催产素在血中半寿期也很短，仅 5min 左右，主要在肝、肾等处降解。

垂体

垂体(hypophysis 或 pituitary gland)是位于颅内蝶鞍部的一个重要内分泌腺，呈椭圆形，大小为(1—1.5)×1×0.5cm^3，重约 0.5g。它在体内可生成和分泌多种激素，并分别作用于其他内分泌腺或靶细胞，从而参与人体的生长、发育和代谢的调节作用。

胚胎发生和解剖结构 垂体由腺垂体和神经垂体两部分组成。前者起自胚胎原始口腔顶部向背侧内陷形成的小憩室，称 Rathke 囊；后者则由间脑腹侧壁突出的垂体漏斗发育而成。随着胚胎发育过程，Rathke 囊和垂体漏斗相遇而形成垂体。

腺垂体位于前部，可分为远侧部(前叶)、中间部和结节部；神经垂体位于后部，与腺垂体中间部相贴，又可分为神经部(后叶)和漏斗(图 1)。漏斗的上半部为正中隆起，下半部为漏斗柄。腺垂体的结节部与神经垂体的漏斗共同构成垂体基。发生于垂体的疾病多为囊肿或肿瘤，多数体积较小，局限于蝶鞍内，无功能性垂体腺瘤则体积较大，可在鞍上形成球状肿块，自小胡桃至梨大小，体积大者可压迫或突入第三脑室、额叶或颞叶内，从而引起压迫视神经、下丘脑等症状。

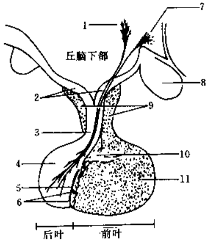


图 1 垂体的组成及其与丘脑下部的关系

1.室旁核 2.正中隆起 3.漏斗柄 4.神经部 5.中间部 6.中间部的囊泡 7.视上核 8.视交叉 9.结节部 10.结缔组织 11.远侧部

腺垂体的组织结构及其分泌的激素 按其解剖分部介绍。

远侧部 为腺垂体的主要部分，约占其总体积的 75%。腺细胞排列成团、索或呈小滤泡，其间富于窦状毛细血管和少量结缔组织。HE 染色显示其细胞有三种类型：

(1)嗜酸细胞：数量较多，细胞呈圆或卵圆形，直径为 14—19μm。胞质内含有多量粗大的嗜酸性颗粒，PAS 反应呈阴性。嗜酸细胞又有两种类型，其中生长激素分泌细胞数量居多，电镜下显示胞质内大量电子密度高的圆形分泌颗粒，直径为 350—400nm，分泌的生长激素可促进新陈代谢和生长发育，尤其是骨骼的生长。至于催乳素分泌细胞，则数量较少，胞质内分泌颗粒少见，但颗粒大，直径可达 600nm，呈圆形或不规则形。催乳素可促进乳腺发育和乳汁分泌。

(2) 嗜碱细胞：数量少，细胞呈卵圆或多边形，大小不一，直径为 15—25μm。胞质内含嗜碱性颗粒，PAS 反应呈阳性。嗜碱细胞又分三种：①促甲状腺素细胞呈多角形，外周部胞质含有细小的分泌颗粒，直径 100—150nm。该细胞分泌的促甲状腺素能促进甲状腺激素的合成和分泌。②促性腺激素细胞较大，呈圆形，胞质内含有圆形分泌颗粒，直径约 200nm。促性腺激素细胞分泌促卵泡激素和黄体生成素。促卵泡激素在女性是促进卵泡的发育，在男性则促进精子的发生。黄体生成素在女性是促进排卵和黄体形成，在男性则刺激睾丸间质细胞分泌雄激素，故又称间质细胞刺激素(ICSH)。③促肾上腺皮质激素细胞形态不一，为卵圆形或星形，分泌颗粒少，直径约 200nm，常分布于胞质边缘部。这种细胞分泌促肾上腺皮质激素，主要促进肾上腺皮质分泌糖皮质激素。同时也分泌促脂解素，有促进脂肪分解的作用。促脂解素与促肾上腺皮质素来自同一前体，故两者同步分泌。

(3) 嫌色细胞：数量最多，约占远侧部细胞总数的 50%。细胞体积小，轮廓不清，成群分布，胞质较少。因其对一般染料亲和力差，胞质着色很浅，故称嫌色细胞。嫌色细胞多数是脱颗粒后的嗜酸或嗜碱细胞，少数则是未分化细胞。

中间部 位于远侧部与神经部之间的狭窄部分。据 CT 测定，在人体，中间部是退化残骸，仅占垂体重量的 0.8%，有些细胞则分散到腺垂体及神经垂体。中间部有一些大小不等的滤泡，是由一些比较小的细胞围成，滤泡腔内含有胶质。滤泡周围还有一些嫌色细胞和嗜碱细胞。动物中间部的嗜碱细胞分泌促黑激素，能促进表皮内的黑素细胞合成黑色素，但人体垂体中间部是否分泌促黑激素仍未能获得可靠的证明。事实上人体血浆中也并无促黑激素，人体皮肤的黑色素沉积，可能是由血浆中促肾上腺皮质激素及促脂解素调节的，它们主要是垂体远侧部分泌的。

垂体中间部尚可分泌 β 内啡肽，是促脂解素在垂体中间部的降解产物，其生理意义尚不清楚。有降低血压的作用，可能是机体发生休克的重要因素。

结节部 位于神经垂体漏斗柄的周围，在漏斗的

前方较厚,后方较薄或缺如。结节部含有丰富的毛细血管和门微静脉,腺细胞沿血管呈条索状排列。细胞主要为嫌色细胞,也有少量嗜酸和嗜碱细胞,这些细胞的功能至今不明。

目前,有人发现腺垂体也有神经支配。

神经垂体的组织结构及其功能 神经垂体与下丘脑直接相连,两者是结构与功能的统一体。神经垂体主要由大量的无髓鞘神经纤维和神经胶质组成,其间含有丰富的毛细血管。神经部的神经胶质胞体内常有黄褐色的色素颗粒,细胞形态多样,又称为垂体细胞。电镜下可见垂体细胞常包在含有分泌颗粒的无髓鞘神经纤维周围,并有突起附于毛细血管壁。无髓鞘神经纤维来自下丘脑视上核、室旁核的神经内分泌细胞的轴突(图 2),这些神经细胞产生的分泌颗粒沿轴突经漏斗运送到神经部,轴突沿途呈串珠样膨大,内含聚集的分泌颗粒。在光镜标本中,可见一些大小不等的嗜酸性团块,称赫林体(Herring body),此即为轴突内聚集的分泌颗粒所构成。

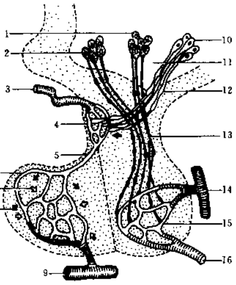


图 2 垂体的血管分布及其与下丘脑的关系

1.室旁核 2.视上核 3.垂体上动脉 4.第一级毛细血管网 5.垂体门微静脉 6.第二级毛细血管网 7.腺垂体激素 8.下丘脑激素 9.静脉窦 10.弓状核 11.第三脑室 12.结节漏斗束 13.室旁垂体束 14.静脉窦 15.毛细血管网 16.垂体下动脉

视上核和室旁核的分泌神经元可合成加压素(抗利尿素)和催产素。所以神经垂体只是贮存和释放下丘脑神经激素的部位(它们的功能见"下丘脑激素"条)。下丘脑神经细胞合成的此两种激素,通过其轴突运送到神经部,再经轴突末端将分泌颗粒释放入周围的毛细血管。

垂体的血液循环 分布于垂体的血管主要有垂体上动脉和垂体下动脉。

垂体上动脉 起于基底动脉环,从结节部上端进入垂体茎,形成第一级毛细血管网,后者汇集成数条垂体门微静脉。经结节部入远侧部再形成第二级毛细血管网(图 2)。第一级毛细血管网－垂体门微静脉－第二级毛细血管网共同构成垂体门脉系统。远侧部的毛细血管最后汇集成小静脉注入垂体周围的静脉窦。

下丘脑的弓状核、腹内侧核、背内侧核、视前区等处小细胞神经元具有内分泌功能,细胞的轴突伸至垂体漏斗。这些细胞能合成多种肽类激素,胞体内含激素的分泌颗粒沿其轴突运输到漏斗,将激素释放到初级毛细血管网,再经垂体门微静脉到达腺垂体远侧部的次级毛细血管网。这些激素能分别调节远侧部各种腺细胞的分泌活动。其中对腺细胞的分泌起促进作用的激素称释放激素或因子;对腺细胞的分泌起抑制作用的激素称释放抑制激素或因子。目前已知的释放激素有:生长激素释放激素、促甲状腺素释放激素、促性腺激素释放激素和促肾上腺皮质激素释放激素等。释放抑制激素有生长抑素(见"下丘脑激素"条)。

垂体下动脉 起于颈内动脉,分支进入神经部形成毛细血管网,最后汇合成小静脉入垂体周围的静脉窦。

垂体疾病 导致垂体功能失调的病变,最多见的是垂体腺瘤,大多数使一种或多种垂体激素分泌过多,形成腺垂体功能亢进;也可出现激素分泌不足,形成垂体功能减退,及至肿瘤增大,还可引起头痛及视力障碍。

垂体激素分泌过多 以垂体催乳素瘤最多见,分泌过多的催乳素。常规组织学检查催乳素瘤属嫌色细胞瘤,细胞小,胞浆少。电镜检查可显示细胞中圆形颗粒或少数较大的新月形颗粒,免疫化学证实此种颗粒含催乳素。由于催乳素分泌过多,患者有乳溢症状,此外女子可出现闭经,男子则性欲减退或阳萎。

分泌生长激素的垂体腺瘤在成人可引发典型的肢端肥大症,某些骨骼如颅骨、下颌骨过度生长,由于长骨骨骺已闭合,不再增加身长。但在儿童,由于生长激素持续过多,骨骺闭合延迟,身长增高而引起巨人症。腺瘤细胞中颗粒密集,呈嗜酸性,生长激素免疫染色呈强阳性。由于生长激素的作用,除骨骼变化外,尚有软组织增生,面部粗厚,伴有多汗、疲乏及体重增加。

ACTH 分泌过多则引起 Cushing 病,常由嗜碱性垂体腺瘤引起,但是少数病人仅有 ACTH 分泌细胞的弥漫性增生或腺瘤样增生,可能由于下丘脑分泌过多的 CRH 所致。由于 ACTH 分泌过多,可引起两侧肾上腺皮质增生,皮质醇分泌过多,并丧失其分泌的昼夜周期节律,出现肾上腺皮质功能亢进症状。

垂体功能减退 垂体功能减退可以是原发于垂体本身病变或继发于下丘脑释放激素缺乏所致。既可以是大体积的垂体腺瘤占位性病变而破坏了垂体功能，也可以是垂体缺血梗死，或类肉瘤、血色病的浸润性损害垂体所致。此外头部创伤、免疫异常或感染等均可影响垂体功能，导致垂体细胞损坏，引起某些垂体激素分泌减少，并进一步影响性腺、甲状腺、肾上腺等功能而出现各种不同症状。

生长激素

腺垂体生长激素细胞(属嗜酸细胞)分泌的一种蛋白质类激素，称生长激素(growth hormone, GH)。它是腺垂体中含量最多的激素，每个成人腺垂体中约含5mg生长激素，每日分泌量平均为1mg。它是由191个氨基酸连接形成的单链蛋白质，在结构、性质与功能上，与其他种类动物的生长激素都存在种属差异，只有灵长类动物与人的生长激素是相同的。

生长激素的作用 生长激素对全身大多数组织都有作用，有些是直接作用，有些是间接作用。在能量代谢方面，它能减少葡萄糖在肌肉、脂肪等外周组织中的利用，可使血糖升高；同时又能增强脂肪组织中脂肪的分解及动员，促进肝中酮体生成，具有对抗胰岛素的作用。但是，它也能促进胰岛素分泌，连续注射生长激素，则过度刺激胰岛，引起胰岛细胞功能衰竭而诱发糖尿病。生长激素更重要的功能是促进几乎所有组织的发育与生长，增强合成代谢。虽然也有生长激素直接作用的证明，然而此种作用更可能是间接通过生长素介质(somatomedin, SM)来实现的。

生长素介质 主要在肝脏中生成，依赖于生长激素。生长激素缺乏时，血中生长素介质也减少。注射生长激素后，血中生长素介质逐渐增加，可保持高水平9—24h。曾经从血清中分离出三种生长素介质，即SM－A、SM－B及SM－C。由于血浆中胰岛素样生长因子(insulin－like growth factor, IGF)的性质及作用与生长素介质类似，可能属于同一类物质。在体内，生长素介质具有胰岛素样作用，在肌肉中促进蛋白质及糖原合成；在脂肪细胞中促进成脂，减少脂解；增强各组织对糖的利用而降低血糖，更重要是促进生长。早期发现生长素介质在软骨代谢中能促进硫酸盐参人到生长期软骨的硫酸软骨素中，故曾称其为“硫酸化因子”。其实生长素介质的重要作用是促进软骨中蛋白质、RNA及DNA的合成。在肌肉中生长素介质促进蛋白质合成的能力强于生长激素。在多种培养细胞中也发现生长素介质有促进细胞分裂的活性。

生长激素分泌的调节 血浆生长激素水平随年龄而变化，胎儿血浆生长激素高于母体，新生儿也较高，出生后2周开始降低，青春期接近成人水平，老年人则较低。每日分泌有昼夜节律，通常在深睡后1h时分泌最多，白天正常成人血浆水平一般小于3ng/ml。其分泌主要受下丘脑生长激素释放激素及生长抑素的调节。各种应激状态或血糖降低都能促进下丘脑生长激素释放激素的分泌。深睡时则由于下丘脑不受大脑皮质的抑制而增加了释放激素的分泌，故能促使生长激素分泌增加。此外高蛋白饮食，特别是其中的精氨酸，也有促进释放激素乃至生长激素分泌的作用。当血中生长激素升高时，则出现负反馈，主要影响下丘脑生长激素释放激素的分泌，也可能直接影响垂体生长激素的分泌，从而保证了血中生长激素的相对稳定。

生长激素分泌异常 生长激素分泌不足见于腺垂体先天性发育不全及继发于肿瘤、感染、创伤等。在小儿发生垂体性侏儒症，在成人产生成年人腺垂体功能减退症。生长激素分泌过多见于腺垂体生长激素细胞腺瘤或增生，发病在青春期前，产生巨人症，发病在青春期后，则产生肢端肥大症。

垂体促激素

腺垂体分泌的激素中，有些影响靶内分泌腺(主要是甲状腺、肾上腺和性腺)的功能，促进它们的生长、合成与分泌激素，特称为垂体促激素(pituitary trophins)，有多种，其名称见表。当腺垂体功能减退时，由于促激素分泌不足，可导致这些靶内分泌腺功能减退或萎缩，如因产后大出血或感染性休克等，腺垂体功能减退可出现Sheehan综合征。

垂体促激素的名称及其靶组织或靶细胞

名　称	靶组织或靶细胞
促肾上腺皮质激素(ACTH)	肾上腺皮质
促甲状腺素(TSH)	甲状腺滤泡上皮细胞
促卵泡激素(FSH)	卵巢滤泡，睾丸精细管
黄体生成素(LH)	卵巢黄体，睾丸间质细胞

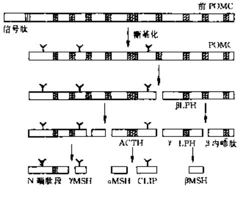
垂体促激素分泌的调节 腺垂体分泌的促激素都和其相应的靶腺构成功能轴，腺垂体本身又受下丘脑分泌的下丘脑调节性多肽的调节，形成下丘脑－腺垂体－靶腺功能轴。它们分泌的激素之间相互调节的关系构成闭环调节和开环调节。闭环调节指上述三级间形成闭锁的反馈调节系统，而且有长反馈、短反馈和超短反馈三种。靶腺分泌的激素可以反馈作用于腺垂体或下丘脑，调节促激素的分泌，属于长环反馈，调节腺垂体分泌时通常主要是负反馈调节，但也有某些靶腺分泌的激素还可以通过正反馈作用，从而促进腺垂体所分泌的促激素增加。腺垂体和下丘脑之间也存在负反馈调节，因路径短而称为短环反馈

调节。有人认为下丘脑肽能神经元本身间还存在负反馈调节,称为超短环反馈。通过上述负反馈调节,使血中激素浓度维持于相对稳定的水平。开环调节是指在闭环调节的基础上,中枢神经系统接受内外环境中的各种信息(光、味、神经紧张等),通过下丘脑将内分泌系统与外环境结合起来,形成开环调节,使机体能更完善地适应内外环境的变化。

促肾上腺皮质激素 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)由腺垂体嗜碱细胞中的促肾上腺皮质激素细胞所分泌,结构为单链 39 肽。其 N 端 24 肽已有完全的生物活性,而各种动物 ACTH 的差异主要在于 24 肽以后的部分,与生物活性关系不大。此激素主要作用于肾上腺皮质,促进肾上腺皮质类固醇,特别是糖皮质激素的合成,同时维持肾上腺的重量,长期注射垂体提取液,可使肾上腺肥大,主要引起束状带及网状带增生。动物切除垂体后肾上腺皮质萎缩。

1. ACTH 的作用机制:目前认为:①激素作用于肾上腺皮质细胞膜受体,以 cAMP 为第二信使,活化蛋白激酶 A,使一些酶蛋白磷酸化而发挥作用。如胆固醇酯酶磷酸化而活化,可使细胞内贮存的胆固醇酯水解,以利于胆固醇进入线粒体,提供类固醇激素合成所需的底物;如使核糖体蛋白质磷酸化,可促进某些蛋白质的合成,如类固醇载体蛋白等类固醇激素合成时所需的运载蛋白。②激素使细胞膜磷脂酰肌醇更新增强,胞液中 Ca^{2+} 浓度升高,能促进胆固醇转变为类固醇激素的限速反应加速,以利于类固醇激素的合成。此外还能增强糖代谢,以利于为类固醇激素合成提供还原物质 NADPH 及能量 ATP。

2. ACTH 的生物合成:促肾上腺皮质激素主要在腺垂体的嗜碱性促肾上腺皮质激素细胞中合成,其前体由 265 个氨基酸残基连成的单链多肽,称前阿黑皮



ACTH 及相关肽类激素生成示意图
Y.糖链,LPH.促脂解素,MSH.促黑激素,
CLIP.促肾上腺皮质激素样中间叶肽
(肽链中线条代表碱性氨基酸)

素原(前 POMC),在内质网及高尔基体转运时,进行翻译后修饰,切除信号肽,加上糖链,形成阿黑皮素原(POMC)糖蛋白。通过肽链内切酶等水解加工,逐步断裂修饰,形成 ACTH 及其他相关的肽类激素(见图)。

在垂体前叶和中间叶细胞中,最初合成的前 POMC 及 POMC 结构上是相同的,但裂解过程却有差别,因此最终形成的肽类激素不完全相同。在垂体前叶中,POMC 的羧基端裂解出由 91 个氨基酸残基组成的 β 促脂解素(β-lipotrophin,β-LPH),而剩下的中间产物可裂解出 39 肽的 ACTH。无论是 β-LPH,或是 ACTH 都很少进一步降解,因此前叶促肾上腺皮质细胞主要分泌 ACTH 及 β-LPH;β-LPH 是促进脂肪分解而释出游离脂肪酸的激素,往往与 ACTH 同时释放。而在垂体中间叶,各多肽还可进一步水解,N-端肽链可释出 γ-促黑激素(γ-MSH),ACTH 可水解成 α 促黑激素(α-MSH,13 肽)及中间叶促皮质样肽(CLIP),而 β-LPH 在分解出 β-内啡肽(β-EP)后,产生 γ-LPH,还可再水解、释出 β-MSH(22 肽)。由于有些多肽寿命很短,实际上动物垂体中间叶主要释出 β-内啡肽及一些 MSH。在人体中间叶释放的肽类激素更是极其有限。

脑中的 β-内啡肽也是以类似的方式产生的(关于内啡肽的脑内作用,见"神经肽"条)。进入血中的 β-内啡肽有降低血压的作用,在肺部可抑制呼吸,也有促进肾上腺皮质激素生成,皮肤变黑及脂解加强等作用,但在外周并无镇痛作用。

3. ACTH 的分解与调节:人垂体中含 ACTH 约 250μg,每日以脉冲分泌 5—25μg。正常人血浆 ACTH 浓度呈昼夜节律,晨起后最高,睡前最低,应激时大量分泌而升高,主要通过下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的调节。皮质激素中的皮质醇对 ACTH 分泌有负反馈调节作用,直接作用于垂体,影响 ACTH 合成。长期使用糖皮质激素类药物时,可抑制垂体合成并分泌 ACTH,因而能使血中 ACTH 减少,导致肾上腺皮质萎缩,一旦停药,则形成医源性皮质功能减退,可出现恶心、呕吐、低血糖、休克等症状,疾病呈反跳,受应激时甚至出现危象。

促甲状腺素 垂体前叶嗜碱细胞中促甲状腺素细胞所分泌的一种糖蛋白激素,由 α 及 β 两个亚基组成,其 α 亚基的一级结构与促卵泡激素、黄体生成素的 α 亚基相同,与绒毛促性腺激素的 α 亚基也相近,但三者的 β 亚基结构则相差甚多,与其特异生物活性有关。

人体中促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)每日分泌 110μg 左右,血浆浓度为 1—2ng/ml。作用于甲状腺滤泡上皮细胞时,主要以 cAMP 为第二信使,但也要 Ca^{2+} 参与作用。先出现快速效应,引起细胞对滤泡中胶质甲腺球蛋白的吞饮,水解而释出甲状腺激素入血,继之则加强细胞中甲状腺激素的合

成。当促甲状腺素长期作用时，则出现慢性效应，即腺体增生，上皮细胞增高增多，血管增生，蛋白质合成加强等现象。

下丘脑分泌的促甲状腺素释放激素（TRH）是促进促甲状腺素分泌的主要调节物质。但是，当血浆中甲状腺素含量升高时，则腺垂体对 TRH 的反应受到抑制，可使促甲状腺素分泌减少，实际上大剂量的甲状腺素还能抑制甲状腺对 TSH 的反应，从而保证了体内甲状腺激素的相对稳定。血中游离甲状腺素下降时，可导致促甲状腺素过度分泌，使血中 TSH 升高，长期过度分泌，特别在儿童，甚至可使蝶鞍部膨大，给以甲状腺素治疗，则可逐渐恢复正常。

促性腺激素　垂体前叶嗜碱细胞分泌的促性腺激素属糖蛋白激素，由 α 及 β 两个亚基组成。在男性可以调节睾丸的精子产生及雄性激素的分泌；在女性主要作用于卵巢，影响卵泡和卵细胞成熟，同时控制着卵巢类固醇激素的合成与分泌，以及排卵及黄体形成等（见“生殖”章）。

松果体

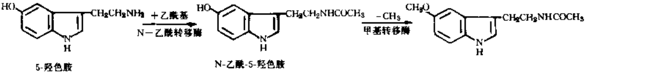
松果体（pineal body）为直径 8—10mm 的扁锥体形小体，形似松子，故名。重约 0.2g，呈灰红色，位于丘脑上后方，以柄附于第三脑室顶的后面，第三脑室延伸至柄内，形成松果体隐窝。

松果体结构　外包结缔组织形成的被膜，并伸入腺体实质形成隔，将腺体实质分成许多不规则的小叶。腺体实质主要是松果体细胞和神经胶质，前者占 90%以上，并有丰富的血管。松果体细胞体为圆形或不规则形，核大而圆，着色浅，有核仁，胞质呈弱碱性，常排列成团或索状。具有许多细长而有分支的突起，末端膨大，常终止于血管或其他松果体细胞之间。神经胶质位于松果体细胞之间。在成人松果体内常见含有钙化的颗粒，称脑砂，呈球形、卵圆形或不规则形，是松果体细胞分泌物经钙化而成的同心圆结构，主要含磷酸钙和碳酸钙。脑砂一般出现于青春期后，并随年龄增多。脑砂出现的意义还未完全了解，可能是激素分泌活动的指征。电镜下松果体细胞按电子密度的不同可分为明细胞和暗细胞，其中明细胞占大多数。在脊椎动物，松果体细胞中有特殊的超微结构，由电子致密中心及周围小泡构成的突触带（synaptic ribbon），位于松果体细胞接触面的细胞膜附近，有昼夜节律变化，且与其产生的激素（褪黑素）节律变化有平行关系。由于靠近松果体细胞膜，与细胞间信息传递可能有关。

松果体的血管　松果体的动脉来自脉络丛后动脉，在被膜内分支进入实质，形成丰富的有孔毛细血管，毛细血管汇合成微静脉，再由小静脉导入大脑大静脉。毛细血管和微静脉周围均有血管周间隙，其内充满松果体细胞突起、神经胶质突起及神经末梢。现有证明，松果体细胞分泌的褪黑素经大脑大静脉进入全身循环，然后再经脉络丛转运入脑脊液，作用于脑。

松果体的神经　松果体激素的合成和分泌与昼夜节律的阴暗环境密切有关。哺乳动物出眼的视网膜感觉，将光的信息经视网膜－下丘脑束、视交叉上核、内侧前脑束、脑干交感核、上胸髓中间神经元、颈上神经节等发出的节后纤维终止于松果体细胞或血管周间隙。此外还含有中枢神经纤维和副交感神经纤维。最近发现松果体的中心部位有神经节细胞，它与松果体细胞与神经纤维末梢之间有三种突触联系方式：①Gray Ⅰ型：由神经纤维末梢与神经节细胞树突构成，末梢含有清亮的突触小泡。②Gray Ⅱ型：由神经纤维与神经节细胞体构成。末梢含有清亮小泡及致密核心小泡。③突触带型式：由神经节细胞体与松果体细胞突起末端构成。毛细血管周间隙内含有神经末梢与松果体细胞的突起，可见进入松果体的交感、副交感及中枢后连合纤维，除借突触作用于松果体细胞外，还可将递质释放至细胞间隙及血管周间隙，通过扩散作用于松果体细胞。松果体细胞接受的传入信息也可通过缝隙连接扩布至其他松果体细胞。

松果体激素　松果体细胞是类似神经元的独特细胞，在其中色氨酸先生成 5－羟色胺，故此处 5－羟色胺浓度比任何其他器官均高，最后转化成褪黑素（melatonin）（见图）。褪黑素的生成在晚间较多，故黑暗时褪黑素分泌增加。但是失明的人也表现这种昼夜节律，是一种生物钟现象，是“日出”、“日落”的光照变化与生物体内的“时钟”建立了同步关系而形成的。研究表明，暗信号沿视网膜下丘脑神经束而达视交叉上核，此核被认为是褪黑素分泌的昼夜节律中枢。信号从此核再传至颈上神经节，通过松果体内的节后纤维，促使其分泌去甲肾上腺素，通过 β 受体及 cAMP 系统，增强 N－乙酰转移酶的活性，促进褪黑素的合成。光照时则相反。



褪黑素的生成

褪黑素能使两栖类动物皮肤褪色，但在哺乳动物中对正常皮肤颜色并无作用，可能在调制光照周期对各种哺乳动物的季节性生殖中起重要作用。现已证实，褪黑素的主要作用部位是脑，以下丘脑含量最高，中脑及海马等处也很丰富，因此在脑中的作用也相当广泛。褪黑素具有明显的镇痛作用，无论是基础痛阈或吗啡的镇痛作用都会因褪黑素分泌的昼夜变化而又有明显的昼夜节律，其直接镇痛作用则较吗啡缓慢而持久。褪黑素也有强镇静作用：作用于海马、杏仁核等参与癫痫活动的脑区而有抗癫痫作用；作用于视前区时，可使动物进入睡眠状态，夜间睡眠时的深度也与褪黑素脉冲性分泌有密切关系。此外，它还有抑制记忆的功能，与促肾上腺皮质激素（ACTH）的作用相拮抗。曾经发现，妇女的血清褪黑素含量在排卵前夕最低，在黄体期逐渐回升，月经期时达高峰。提示妇女的月经周期与松果体活动的节律关系密切。将褪黑素注入人体，确能降低血浆黄体生成素，并抑制生长激素的分泌，一般相信，褪黑素的此种作用也是通过脑而完成的。

近年的研究认为松果体还分泌肽类激素，如促性腺激素释放激素，促甲状腺素释放激素及 8－精催产素（vasotocin）等，通过这些肽类激素的分泌，松果体积极参与垂体激素分泌的调节功能。

甲状腺

甲状腺（thyroid）是成年人体内最大的内分泌腺，形似盾甲，故名。

甲状腺的形态 位于颈前部，棕红色，呈“H”形，重约 20g，由左右两叶、峡部和锥状叶组成。左右叶贴于喉和气管的侧面，上端达甲状软骨的中部，下端抵第 4 气管软骨环，内侧借韧带附着于环状软骨，故在吞咽时，可随喉上下移动。甲状腺峡部连接左右叶，位于 1—3 气管环前方，少数人可缺如，60％以上的人自峡部向上伸出一个锥状叶。锥状叶是甲状腺发育过程的残余，长短不一，有的可达舌骨。如胚胎发育中的甲状食管不退化，可形成囊肿或瘘管。甲状腺具有两层被膜，外层为甲状腺囊，又称假被囊，由颈深筋膜构成，内外侧与颈血管鞘紧密相连；内层为纤维囊，又称真被囊，直接覆贴在腺组织表面，并深人腺实质，将腺体分成若干小叶。甲状腺囊与纤维囊之间连接疏松，易于分离，故临床上可作甲状腺囊内切除术。

甲状腺的血液供应及神经支配 甲状腺由甲状腺上动脉和甲状腺下动脉各一对供给血液。甲状腺上动脉发自颈外动脉起始处，伴喉上神经外支下行至甲状腺上极附近分为 2—3 条腺支分布于腺体，是甲状腺的主要血供来源。甲状腺下动脉发自甲状颈干，经颈总动脉后方至两叶的后面分支进入腺体。甲状腺下动脉与喉返神经关系密切，其分支与神经交叉者多见。此外，有时可见发自头臂下颈总动脉、胸廓内动脉，或直接发自主动脉弓的甲状腺最下动脉（或称甲状腺奇动脉），分布至腺体下部。甲状腺的静脉在腺体表面吻合成丛，由甲状腺上、中、下三对静脉引流，分别汇入颈内静脉和头臂静脉。甲状腺的血供极为丰富，在弥漫性毒性甲状腺肿患者的颈前区常能听到杂音或扪到震颤。

甲状腺接受交感神经和副交感神经的双重支配，前者主要来自颈部交感干神经节的节后纤维，后者则来自迷走神经。

甲状腺滤泡及其功能 甲状腺实质主要由许多甲状腺滤泡组成。滤泡呈球状，直径为 15—500μm，围以基膜，滤泡壁为单层立方上皮的甲状腺细胞，高约 15μm，当甲状腺活动增强时可呈柱状。滤泡腔内充满胶质，主要贮存甲腺球蛋白。每 20—40 个滤泡即由结缔组织分隔成小叶，内有单独的血管供应。从电镜观察，滤泡细胞的顶端有无数微绒毛伸向滤泡腔内的胶质中，在此界面上不仅与甲状腺激素合成时的碘化作用有关，而且与激素分泌时的细胞吞噬胶质作用有关。胞质中内质网上微粒体丰富，内质网腔中则充满新合成的甲腺球蛋白前体，在高尔基体中可进一步进行其糖链修饰。当受到促甲状腺素刺激时，可见高尔基体膨大，细胞顶端则形成伪足，从滤泡腔中获取胶质，以利于甲腺球蛋白进入甲状腺细胞，降解成甲状腺激素而分泌入血（见“甲状腺激素”条）。由此可见，滤泡有合成、贮存和分泌甲状腺激素的功能。甲状腺激素的主要作用是促进机体新陈代谢，维持正常的生长发育，对于骨骼和神经系统的发育有较大影响。如果在胎儿或婴儿时期甲状腺分泌功能低下，则骨骼和脑的发育停滞，表现为身材矮小、智力低下的呆小症，成年后如分泌功能低下，则表现为基础代谢率低，出现粘液性水肿。甲状腺功能亢进时，可出现心跳加快，失眠，急躁和手颤等，交感神经和中枢神经的兴奋性升高。

甲状腺肿 可由多种原因引起，除了甲状腺肿大外，其他症状及甲状腺功能的改变可以很不一致。

（1）毒性甲状腺肿：出现甲状腺素分泌过多而伴有甲状腺功能亢进，是常见的内分泌疾病。甲状腺呈弥漫性肿大，比正常大 2—3 倍或更大，质地坚实，滤泡增生且数量增多，增生的细胞甚至可突向滤泡腔内，形成乳头上皮嵴，滤泡内胶质稀少，间质中血管增多，有淋巴细胞浸润，形成淋巴滤泡。过去认为是由于垂体前叶 TSH 分泌过多而引起，现知此病属于自身免疫性疾病，甲状腺膜成分的抗原使 T 淋巴细胞致敏，促进 B 淋巴细胞产生了能与甲状腺细胞膜上 TSH 受体作用的抗体，从而促进了甲状腺的功能，并使甲状腺滤泡增生。此种抗体最初通过小白鼠生物检定面测得，由于其作用较 TSH 缓慢持久，故称长效甲状腺刺激物（long

– acting thyroid stimulator, LATS)，属于免疫球蛋白 G，分子量大于 TSH，半寿期也比 TSH 长，故对甲状腺作用时间较长。后来又发现另一种免疫球蛋白 LATS 保护因子(LATS – P)，能保护 LATS 不被人甲状腺提取物所抑制，也有促进甲状腺的作用，且阳性率在毒性甲状腺肿远高于 LATS，可达 90%，此外，在毒性甲状腺肿患者血清中还发现能使人甲状腺切片形成胶质及产生 cAMP 的人甲状腺刺激物(HTS)，也是免疫球蛋白，又称刺激甲状腺免疫球蛋白(TSI)。由此可见，是此类免疫球蛋白在毒性甲状腺肿患者体内代替了 TSH，并作用于甲状腺细胞膜上受体，导致甲状腺加强吸碘及激素合成，血中甲状腺激素增多，出现功能亢进的各种症状。此时甲状腺素反馈抑制 TSH 释放，故血中 TSH 反而降低。至于患者出现的突眼症状也可能是免疫球蛋白引起眼球后组织中糖胺聚糖合成增多而致水肿，以致眼球向前突出。

(2) 非毒性甲状腺肿：或称单纯性甲状腺肿，不伴有甲状腺功能的改变。通常认为是由于甲状腺合成甲状腺激素的不足，导致 TSH 反馈性分泌增加而促进了甲状腺滤泡增生，以增加其甲状腺激素的合成，导致甲状腺肿大，但激素分泌尚能维持正常需要，实际上是代偿性甲状腺肿。最常见的原因是缺碘，其他如食物中含有影响甲状腺激素合成的物质，或是 Hashimoto 甲状腺炎也均可导致甲状腺弥漫性增生。随着疾病的发展，可出现局部出血、坏死而致腺体增生，则形成结节性甲状腺肿，两侧常不对称，其中布满大小不等的结节，由大小不等的滤泡组成，同时有增生、复旧、出血及钙化等。

滤泡旁细胞及其功能　在甲状腺滤泡间的间质中，或是滤泡壁上，存在的另一种内分泌细胞，称滤泡旁细胞(parafollicular cell)，仅占甲状腺细胞的 0.1%。细胞大而染色浅，核大而清楚，故又称明细胞或 C 细胞。用镀银法可显示细胞基底部有嗜银颗粒，大小不一。此种细胞所分泌的激素为降钙素，其主要生理作用是抑制骨盐溶解，可使血钙降低，故名。

甲状腺髓样癌是由甲状腺滤泡旁细胞癌变而致，癌细胞及其排列方式呈多样化，不形成滤泡或乳头，间质内有类淀粉样物质，系降钙素沉着成微纤维状态所致。

甲状腺激素

甲状腺激素(thyroid hormone)系指甲状腺素(thyroxine, T_4)及 3,5,3′ – 三碘甲腺原氨酸(3,5,3′ – triiodothyronine, T_3)而言。无论甲状腺内或血浆中皆以前者为主，但生物活性则后者为前者 3—5 倍，后者的作用也远快于前者，因此 T_3 可能是体内发挥作用的激素。由于 T_4 在组织中可脱碘而转变为 T_3，故有人认为 T_4 为 T_3 的前激素。

生物学作用　已知有以下几方面。

维持生长发育　早已发现，儿童甲状腺功能减退时，出现呆小症，不仅生长不良，对神经系统的发育也有明显的影响；即使在成年人出现粘液性水肿时，也出现神情呆滞的现象。由此说明甲状腺激素有维持生长发育的功能。现已了解，适量的甲状腺素对体内蛋白质合成十分必要，许多种酶或激素受体的合成，都有赖于甲状腺激素，因此甲状腺激素对许多其他激素如肾上腺素具有允许作用。

产热　甲状腺功能亢进时，最明显的体征是基础代谢率升高，说明甲状腺激素有促进物质代谢，增强体内产热的作用。当然，由于多种酶的合成增加，促进许多物质的氧化分解及腺苷三磷酸的分解，可以成为产热的原因，然而近年来的研究，证明甲状腺激素进入细胞后，其中 T_3 不仅可进入细胞核，在染色质上与非组蛋白受体结合，促进 RNA 的转录，继而促进了多种蛋白质的合成，调节胎儿及新生儿神经元的增生与分化，对许多靶组织如肝、肾、心、垂体等发挥作用。此外，在这些靶组织的线粒体内膜上也存在 T_3 受体，具有加强线粒体氧化磷酸化的功能，ATP 生成增加，这可能是 T_3 促进生物氧化，增强产热的根本机制。

调节物质代谢　甲状腺激素不仅促进多种蛋白质的合成，还能促进糖的吸收，促进胆固醇及胆汁酸的生成；同时也能促进各种物质的分解代谢，特别是激素剂量增大时，由于各种分解代谢酶量的增加，可以出现蛋白质分解代谢增强及尿氮排泄增多；糖与脂肪的分解也加强，这与肾上腺素及高血糖素受体敏感性增强有关，导致糖原分解及糖异生作用加速，脂肪水解也增多。由于胆汁酸生成增多，以致胆固醇虽然合成增多也不致引起血中胆固醇上升，仅在甲状腺功能减退时，才有血浆胆固醇升高的现象。

由于甲状腺激素促进物质代谢，许多维生素的需要量增加，以致甲状腺激素过多时，血中许多维生素含量下降；而甲状腺激素不足时，血中胡萝卜素升高，可使皮肤呈黄色；同时维生素 B_{12} 及铁的吸收受影响，加上促红细胞生成素分泌减少，以致影响红细胞生成而出现贫血。

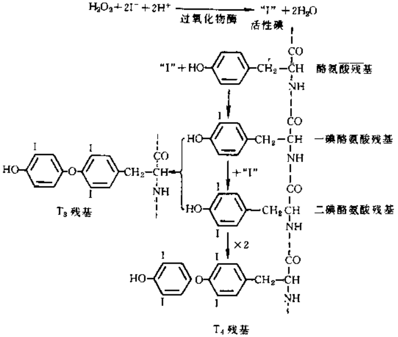
影响交感神经系统　由于甲状腺激素能增加许多细胞膜上儿茶酚胺受体的数目，因此有些细胞对儿茶酚胺的作用更为敏感，特别是心肌细胞。甲状腺素还能增强儿茶酚胺受体的作用，如腺苷酸环化酶等含量增多，都为儿茶酚胺的作用创造了条件。因此甲状腺激素增多时，可表现出许多交感神经兴奋的症状，如心率加速而心输出量减少，心肌收缩及舒张减慢等。由于肝细胞表面的儿茶酚胺受体不受甲状腺激素的调节，故交感神经对肝细胞的作用影响不大。

生物合成　经过以下过程。

聚碘作用 碘是合成甲状腺激素所必需的元素，每日需摄入 50μg 以上，在肠内还原成 I^- 而吸收入血。甲状腺滤泡细胞膜上带有碘泵，能将血中 I^- 大量摄取入细胞。此碘泵能被一些一价阴离子如 F^-、ClO_4^-、SCN^- 等抑制。缺碘或食物中含有上述阴离子时，可影响甲状腺中 I^- 的来源。

过氧化物酶的作用 滤泡细胞顶端的质膜上存在甲状腺过氧化物酶，能催化 I^- 氧化成活性状态，以利于迅速与贮存于滤泡腔内甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基进行碘化，形成一碘酪氨酸及二碘酪氨酸残基。

偶联作用 甲腺球蛋白中已碘化的部分酪氨酸残基进一步偶联，则在甲腺球蛋白分子中形成 T_3 及 T_4，因此新合成的 T_3 及 T_4 是存在于甲腺球蛋白的分子中的，甲腺球蛋白可视为甲状腺激素的贮存形式(图)。



甲状腺激素的生物合成

分泌、运输与降解 甲状腺滤泡上皮细胞在垂体释放的促甲状腺素(TSH)作用下，可通过吞噬或吞饮，摄取滤泡中的甲腺球蛋白而水解，不仅释放出 T_3 及 T_4，并进一步扩散入血，同时也释出未曾偶联的一碘酪氨酸及二碘酪氨酸，经脱碘酶作用而脱下 I^-，再重复用于合成甲腺球蛋白中 T_3 与 T_4。进入血浆的 T_3 及 T_4 绝大部分与血浆中的甲状腺素结合球蛋白(TBG)、前白蛋白及白蛋白结合而运输。血中甲状腺激素有 40—110μg/L，游离的很少，T_4 小于 0.05%，T_3 小于 0.5%。但是只有游离的才能发挥其生物活性或在组织中降解，T_4 脱碘成 T_3 则具有活性，如脱碘成反 T_3(3,3',5'－三碘甲腺原氨酸)则无活性。如再进一步脱碘或如氨基酸样降解时，也都失去活性。部分甲状腺素或其脱碘产物还可在肝中与葡萄糖醛酸结合而随胆汁排出，甚至进行肠肝循环。

分泌调节 在正常情况下，甲状腺功能调节主要依靠下丘脑－腺垂体－甲状腺轴，但自身调节也有一定作用，可能还有交感神经的调节。在病理情况下，长效甲状腺刺激物(LATS)等免疫球蛋白对甲状腺则有较长期的刺激作用。

下丘脑－腺垂体－甲状腺轴 腺垂体分泌的促甲状腺素(TSH)促使甲状腺合成和分泌激素，也促使甲状腺细胞增生，是调节甲状腺功能的最重要的激素。下丘脑分泌促甲状腺素释放激素(TRH)刺激腺垂体分泌 TSH。另一方面甲状腺分泌的 T_3 和 T_4，对腺垂体 TSH 的分泌又有很强的负反馈作用。这样，下丘脑、腺垂体和甲状腺构成了一个调节甲状腺功能的自动控制回路，称为下丘脑－腺垂体－甲状腺轴。在正常情况下，血液中游离 T_3 和 T_4 浓度维持相对恒定以及对内外环境变化的适应，都依靠下丘脑－腺垂体－甲状腺轴。

TSH 对甲状腺的作用是经常的，切除动物的腺垂体后，甲状腺功能严重减退，腺体萎缩，分泌量减少。在下丘脑合成和分泌的 TRH 促使垂体促甲状腺细胞合成并释放 TSH，其作用也是经常的、不可缺少的。TRH 神经元接受中枢神经系统其他部位的控制，如新生儿寒冷刺激时可以使 TRH 分泌增多，加强这个轴的功能，成人则无此作用。应激性刺激则能影响 TRH 的分泌，或是通过生长抑素的分泌，以抑制促甲状腺细胞的功能。如手术创伤时 TSH 分泌减少，T_4、T_3 分泌水平也下降，使机体代谢消耗减少，有利于组织的修复。

反馈调节 T_4 在血中的浓度可以调节 TSH 的合成与分泌。血中游离型 T_4 增高时，可被腺垂体促甲状腺细胞摄取，部分转变为 T_3，一方面减少 TSH 的合成，

又能减少膜上 TRH 受体，以致促甲状腺细胞对 TRH 的反应性也降低。至于 T_3 或 T_4 能否直接反馈作用于下丘脑 TRH 的分泌，至今尚难作出结论。

自身调节 在完全缺乏 TSH 或者 TSH 浓度基本不变的情况，甲状腺本身对甲状腺激素分泌具有调节作用。当食物中碘供应过多时，发生甲状腺激素分泌的自身调节：①碘的转运机制发生抑制，可能由于影响 cAMP 的合成，cAMP 被认为是碘运转所必需的物质。②开始时，甲状腺激素的合成略有增加，但碘量超过一定限度后，合成速度不再递增，反而下降。可能碘变为 I_3^- 失去活性所致，这称为 Wolff－Chaikoff 效应，即过量的碘可产生抗甲状腺效应。③过量的碘还可以抑制甲状腺激素的释放，而使 TSH 分泌相应地增加。相反，碘量不足时，将出现碘转运机制加强，甲状腺激素分泌增加。

自主神经系统的调节 刺激交感神经可使甲状腺素分泌增加，其作用是否通过 β 受体，尚无定论。

分泌异常 有甲状腺功能亢进和减退。

甲状腺功能亢进 甲状腺功能亢进而分泌了过多的甲状腺激素，使血中甲状腺激素含量升高，作用于全身各组织，可形成甲状腺毒症（thyrotoxicosis）。由于治疗而摄入了过多的甲状腺素，或异位甲状腺激素分泌过多，也可出现甲状腺毒症。主要表现为代谢增强、体重减轻、心悸、多汗、怕热、疲乏、不自主动作过多、食欲亢进乃至腹泻、失眠，甚至出现精神症状。其中许多症状系与肾上腺素协同作用所致，这与甲状腺激素增加了细胞膜上肾上腺素受体或腺苷酸环化酶有关。由于受体或酶增多，在应激状态下过多分泌的肾上腺素协同过高的血浆游离甲状腺激素作用，甚至可并发甲状腺毒症危象，症状加重，甚至危及生命。

甲状腺功能减退 甲状腺激素分泌减少，影响基础代谢率。在儿童，由于生长、发育迟缓而出现呆小症，患儿智力低下。在成人，有皮肤苍白、颜面肿胀、脏器活动减弱及贫血等，出现粘液性水肿，主要是组织间隙中积聚了大量亲水性强的蛋白聚糖所致。

甲状腺功能减退，可以由于：①甲状腺激素的生物合成受缺碘，或碘过多，或各种甲状腺炎，乃至先天性酶缺陷而不能顺利完成所致。②继发于垂体分泌促甲状腺素障碍。③少数由于下丘脑功能障碍，分泌 TRH 不足等。④尚可由于靶细胞中受体异常，对甲状腺激素出现抵抗现象所致。此时血清 T_3 及 T_4 可以增高，但仍出现功能减退症状。

降钙素

降钙素（calcitonin）为甲状腺滤泡旁细胞分泌的单链 32 肽。其分子量为 3 700，氨基端有二硫键形成 7 个氨基酸组成的环，羧基端为脯氨酰胺。此两端皆与其活性有关，一旦此单链 32 肽降解，即失去活性。在滤泡旁细胞中，先在粗面内质网中合成降钙素前体，分子量约 15 000，氨基端切除其信号肽，再经蛋白酶裂解，最终形成有活性的降钙素。

降钙素的主要生理功能是抑制骨盐溶解，从而使血钙及血磷浓度降低。这是由于降钙素能抑制破骨细胞活性，阻止钙、磷从骨中释放出来；同时还阻止破骨细胞产生，使其降钙作用更为显著。实际上在降钙素作用下，破骨细胞中溶酶体酶的作用，胶原的降解以及骨盐的释出，都被抑制。但长期作用时，则出现逸脱现象而丧失其溶骨功能，可能与其靶细胞膜上受体的减量调节有关。至于降钙素对肾小管的作用，虽然有实验发现可以促进尿中钙、磷排泄，但至今难下结论。

由于降钙素主要抑制骨盐溶解，故临床上曾试验用于治疗骨质疏松症或各种原因引起的高钙血症。

除了甲状腺滤泡旁细胞分泌降钙素外，胰脏、胃肠道、肺、肾上腺、睾丸、卵巢，乃至垂体等甲状腺外器官中都存在降钙素，甚至单细胞生物中也有此作用，因而对许多部位的钙、磷转移都有抑制作用，并能抑制胃液分泌，抑制胰岛素、催乳素等的分泌。既有旁分泌的功能，又有神经内分泌的作用，因此也是一种有广泛作用的脑肠肽。

降钙素的分泌主要受血钙的调节，高血钙可促进其分泌增多，静脉滴注钙时血中降钙素显著升高，即使血钙正常，降钙素也维持其分泌状态，只有当血钙低于正常水平时，降钙素释放才受到抑制，但合成仍能进行。血镁升高时也可能使降钙素分泌。此外胰高血糖素及促胃液素等胃肠道激素也有促进降钙素分泌的作用；甚至 β 肾上腺素能兴奋剂及乙醇（酒精）也有刺激降钙素分泌的作用。

摘除甲状旁腺或甲状旁腺功能低下的病人，虽然由于低血钙而抑制了降钙素的分泌，但甲状腺中降钙素的含量反而增多。

甲状旁腺

位于甲状腺侧叶后面和甲状腺囊之间的上、下两对扁椭圆形小体，称为甲状旁腺（parathyroid gland），又称上皮小体。

甲状旁腺的形态 甲状旁腺呈淡棕黄色。幼儿时呈淡红色而略透明，随年龄增长色加深。通常位于甲状腺侧叶的后面和甲状腺囊之间，偶尔会埋入甲状腺或胸腺的实质内。平均长 4—6mm，宽 3—4mm，厚 1—2mm，每个腺体约重 30—50mg。通常为上、下两对，分别称为上、下甲状旁腺，上甲状旁腺一般位于甲状腺侧叶后面的中部，位置较恒定；下甲状旁腺位置变异较大。甲状旁腺的数目也有变异，4 个以上或 4 个以下的情况均有。甲状旁腺的血供来自甲状腺下动脉或甲

状腺上、下动脉之间的吻合支,静脉血回流入甲状腺静脉,淋巴管丰富并与甲状腺和胸腺的淋巴管相连,神经来自颈上和颈中交感干神经节,主要是血管运动纤维,少量至腺细胞。甲状旁腺表面包有一层结缔组织被膜,并向腺实质内发出小隔,将腺体分成若干不明显的小叶。小叶中有分泌功能的是主细胞,在主细胞之间可见单个或成团存在的嗜酸细胞,约占10%,其功能不详。主细胞则分泌甲状旁腺素。根据细胞形态,主细胞又可分为大而亮的活动期主细胞和小而暗的静息期主细胞,前者细胞界限清楚,呈多边形,其高尔基体发达,核糖体丰富,并有许多分泌颗粒,为甲状旁腺素的贮存颗粒,包有被膜,通过胞吐方式可释放出甲状旁腺素。

甲状旁腺素的结构与生物合成 甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)是由84个氨基酸残基连接成的单链多肽,不含半胱氨酸,故不能形成二硫键,在水溶液中有少量α螺旋结构,主要构象为无规卷曲团。其生物活性依赖于N端1—34片段。

在甲状旁腺主细胞内最先合成的是由115个氨基酸残基连成的前甲状旁腺素原,在粗面内质网腔中切除信号肽,生成90个氨基酸残基的甲状旁腺素原,进入高尔基体后,再切去N端6肽而形成PTH,贮存于分泌颗粒中。此外,甲状旁腺主细胞尚分泌一种分泌蛋白,可能是PTH的运载蛋白,以协助其在细胞内转运。

甲状旁腺素的生物学作用 是调节钙、磷代谢的主要激素,可以间接促进钙、磷在小肠的吸收。这是由于PTH能促使维生素D_3在肾脏中转变为具有活性的1α,25-二羟维生素D_3[1,25$(OH)_2D_3$],从而促进肠钙的吸收。但PTH在肾脏中尚可抑制磷酸根及重碳酸根阴离子在肾小管重吸收,致使尿磷排出增多;虽然在近曲小管也能抑制Ca^{2+}的重吸收,但在远曲小管则重吸收加强,故仍有保留血钙的作用。同时,PTH能促进骨细胞及破骨细胞的溶骨作用。在抑制成骨细胞作用的同时,增强破骨细胞数及其活性,促进其中RNA及蛋白质的合成,释出溶酶体酶,使骨质中胶原及蛋白聚糖分解,同时释出柠檬酸等以利于溶解骨盐,这对维持血钙提供了钙的来源。在生理浓度的PTH时,又能缓慢促进成骨细胞的成骨作用,因而有利于骨重建。对肾小管作用时,PTH可以通过质膜上受体而产生cAMP作为第二信使,可能使刷状缘转运磷的膜蛋白磷酸化,进而影响磷的重吸收。PTH对各种骨细胞的作用机制,目前尚了解不多。

甲状旁腺素分泌的调节 甲状旁腺素的分泌主要受血钙浓度的调节。一般说来,低钙能促进PTH的合成与分泌。已经发现,低钙能促进甲状旁腺素的生物合成,在翻译水平上进行调节,但同时也可抑制PTH在细胞内的降解,后者甚至出现得更快,因此当血钙升高时,较多的甲状旁腺素便以无活性片断的形式分泌。甲状旁腺内有钙调肽酶,钙多时此酶活性增强,使PTH降解加速。经数小时低钙作用后,PTH的合成才显著增加。当更长时间低钙作用时,还可促进甲状旁腺细胞中DNA合成而出现分裂增生,或是由静止细胞转变为活性细胞,从而在更高的水平上增加PTH的合成。镁也有调节PTH分泌的作用,长期严重低血镁可抑制PTH分泌,但其作用远低于钙,故在正常情况下其重要性不大。

儿茶酚胺类激素通过β受体可以增强PTH的分泌。降钙素也能直接促进PTH分泌。其他胃肠道激素如促胃液素、促胰液素、缩胆囊素、胰高血糖素等也有较弱的促进PTH分泌的作用。各种促进PTH分泌的作用,都与细胞内cAMP升高有关,这可能是促发PTH分泌的基本机制。

血中PTH可被肝摄取而降解失活,主要由Kupffer细胞完成,肾脏及骨的细胞也是降解PTH及其片断的重要场所。

甲状旁腺功能异常

甲状旁腺功能减退 可分三类:①特发性甲状旁腺功能减退,可以是先天性甲状旁腺缺陷,或属于"多发性内分泌缺陷、自身免疫及念珠菌病综合征"(简称MEDAC综合征)的一种表现,也可以是散发性的。②获得性甲状旁腺功能减退异常,继发于甲状腺切除或颈部恶性病变切除术后,损伤或阻断了甲状旁腺的血供所致。但其他甲状旁腺浸润性病变或甲亢病人放射治疗,也可引起。③功能性甲状旁腺功能减退则发生于长期低血镁的患者,其血清中免疫活性甲状旁腺素降低或测不出。

由于甲状旁腺素减少而破骨作用减弱,1,25-$(OH)_2D_3$生成减少,血磷升高,均导致低血钙,并由于HCO_3^-排泄减少而致碱中毒,使神经兴奋性增加而发生搐搦症。

假性甲状旁腺功能减退 属家族性病变,患者的肾和骨靶细胞对甲状旁腺素无反应所致。出现低血钙症,甲状旁腺功能增强及先天性骨骼发育缺陷。可以发生在甲状旁腺素与受体作用开始后,靶细胞中一系列反应的任何一个步骤,因此,即使大剂量甲状旁腺素也失去正常反应。其机制可有多种,如受体异常、腺苷酸环化酶异常、G蛋白异常、蛋白激酶异常等。

原发性甲状旁腺功能亢进 简称甲旁亢,是甲状旁腺素分泌过多而引起钙代谢失常,表现为高血钙,并对甲状旁腺素分泌失去正常抑制作用。甲状旁腺可以是增生、腺瘤或癌变,过多的甲状旁腺素导致破骨细胞溶骨作用增强。高血钙易致肾实质及其他软组织钙化,引起尿路结石,或破坏肾实质。

继发性甲状旁腺功能亢进 继发于维生素D或钙缺乏、摄取过多无机磷、慢性肾衰竭等导致慢性血钙降低的病变,长期刺激甲状旁腺,使双侧甲状旁腺发生

适应性增生，以致血清中免疫活性甲状旁腺素高于正常。

肾上腺

肾上腺(adrenal gland)为位于两肾上端，脊柱两侧腹膜后间隙内的内分泌腺，左、右各一。

肾上腺的形态 呈淡黄色，质软。左肾上腺呈半月状。前邻胃、胰和脾，后贴附左膈脚，下面凹陷紧卧于左肾内侧缘上部，称肾面，内侧临腹腔神经节，前面下部为门，有肾上腺中央静脉穿出注入左肾静脉。右肾上腺呈三角形，前面内侧无腹膜而与下腔静脉接触、外侧与肝相邻，后面贴膈，底凹陷为肾面，卧于右肾上端。前面的内上部则为门，有肾上腺中央静脉出此穿出，再汇入下腔静脉。肾上腺及肾共同包绕在肾筋膜内，但各有自己的纤维囊和脂肪囊，故不随肾下垂而移动。肾上腺与肾之间的脂肪结缔组织，随年龄增长有逐渐增厚的趋势。肾上腺的实质由外层皮质和内部髓质组成。前者来源于中胚层体腔的上皮，后者由外胚层的神经嵴演化而来。

肾上腺皮质 约占肾上腺重量的90%，因其细胞中富含脂类而呈黄色。根据细胞的排列和功能，由浅入深可区分为球状带、束状带和网状带三层。

(1) 球状带：约占全部皮质的15%。细胞较小，呈多边形或矮柱状，排列成团。胞质嗜弱碱性，有少量脂滴。胞质内有密集的细颗粒，线粒体丰富，线粒体嵴为管形或板形。分泌的激素主要是醛固酮(aldosterone)，参与水盐代谢，维持体内钠钾平衡，常称为盐皮质激素，可促进肾小管和集合管保钠排钾。当其受损，醛固酮分泌不足时，患者血中出现钠低钾高，血压下降。球状带皮质增生而醛固酮分泌过多时，体内钠高钾低，血压上升。

(2) 束状带：最厚，约占皮质的78%。细胞排列成索。索间有通向髓质的血窦。束状带的细胞大，呈多边形，胞质内含丰富的脂滴，在常规石蜡切片上因脂滴被溶解，染色呈蜂窝状。束状带细胞滑面内质网较球状带细胞更发达，为泡状或分支管状，常靠近脂滴和线粒体。线粒体较大，嵴短，为管状或管泡状。束状带细胞分泌各种糖皮质激素，人体中主要是皮质醇(cortisol)，又称氢化可的松(hydrocortisone)，少量为皮质酮(corticosterone)。各种动物则不同，大鼠主要为皮质酮。糖皮质激素能调节体内的糖、蛋白质及脂类代谢，促使各外周组织的蛋白质分解，肝中的糖异生，以及脂肪在体内重新分布等。糖皮质激素分泌过多或长期服用可的松类激素，可出现向心性肥胖、肌萎缩、高血糖、高血压、腹壁及大腿出现紫色条纹等(Cushing综合征)。

(3)网状带：最薄，仅占皮质的7%，紧邻肾上腺髓质。此部分的上皮细胞排列成索，彼此交织成疏网状。网状带的细胞小，形态不规则，胞核着色较深，胞质略呈嗜酸性。细胞内脂滴及糖原较少，但含有丰富的脂褐素颗粒。网状带细胞主要分泌雄激素，以脱氢表雄酮最多，分泌量甚至超过束状带的皮质醇，但其雄激素活性不强，活性大的雄激素睾酮则分泌量很少，故正常时肾上腺皮质的雄性激素功能并不十分显著。雄性激素尚可进一步转化为雌性激素雌二醇，但其量极少，有可能是雄性激素分泌后进入肝脏才转化形成的。但是当分泌功能亢进时，由于雄性激素分泌增多，可出现女性男性化或男童性早熟，偶见男性女性化。

肾上腺髓质 由髓质细胞排列成索，交织成网，并有丰富的血窦构成，约占全腺重量的10%。细胞多形，胞质内有小颗粒，经铬盐溶液处理，显棕黄色，故称嗜铬细胞。肾上腺髓质内除嗜铬细胞外，还有少量交感神经节细胞，位于血管附近，或髓质与网状带交界处。肾上腺髓质细胞可分为肾上腺素细胞和去甲肾上腺素细胞，分别分泌肾上腺素和去甲肾上腺素。电镜下，肾上腺素细胞的分泌颗粒呈球形，直径约150—350nm，中等电子密度；去甲肾上腺素细胞的分泌颗粒电子密度高，或有致密核心。两种髓质细胞都可与交感神经节前纤维形成突触，当交感神经兴奋时，引起髓质细胞释放分泌颗粒，使肾上腺素或去甲肾上腺素进入血液，有促使血压升高，血流加速和血糖升高等作用。

肾上腺的血管、淋巴和神经支配 肾上腺的血供极为丰富。动脉有肾上腺上、中、下动脉，分别发自膈下动脉、腹主动脉和肾动脉。三组动脉分成小支至肾上腺的纤维囊，互相吻合成丛，由丛发出皮质支和髓质支，供应皮质各带和髓质。肾上腺血窦内的血液，则经小静脉、中央静脉、左右肾上腺静脉，分别汇入左肾静脉和下腔静脉。腺内的毛细淋巴管成丛，逐步汇集成较大的淋巴管输出，继而汇入腰淋巴结。神经主要来自腹腔神经丛分支形成的膈丛和肾上腺丛。交感神经的节前纤维在肾上腺内侧构成肾上腺丛，其分支穿过纤维囊形成肾上腺的囊下丛，囊下丛再发出分支至血管和髓质的嗜铬细胞和交感神经节细胞。

肾上腺病变 肾上腺组织增生，如肿瘤时，其分泌相应的激素增多，形成功能亢进。肾上腺组织受损时，如较为常见的肾上腺结核，则使分泌激素减少，形成功能减退或低下。

肾上腺皮质激素

肾上腺皮质各部分所分泌的激素统称为肾上腺皮质激素(adrenocorticosteroid hormone)。在化学结构上均属类固醇，在功能上分为糖皮质激素、盐皮质激素及性激素三类，分别在皮质的束状带、球状带及网状带合成(见“肾上腺”条)，在体内发挥不同的作用。通常以糖

皮质激素(如皮质醇及皮质酮)及盐皮质激素(醛固酮)较重要。然而它们的作用也不是截然分开的,相互之间有交叉作用,其相对效价可参考下表。

各种皮质激素作用的相对效价

皮质激素名称	符号	糖皮质激素作用(糖原沉积)	盐皮质激素作用(效价)	
			潴钠	排钾
11-脱氢皮质醇	E	100	0.01	14
皮质醇	F	155	0.03	24
皮质酮	B	50	0.5	15
11-脱氧皮质酮	DOC	1	100	100
11-脱氧皮质醇	S	10	3	15
醛固酮		30	2500	500

注:表中糖皮质激素以11-脱氢皮质醇(皮质素)为100;盐皮质激素以11-脱氧皮质酮为100,作为基准。

生物合成 各种皮质激素的合成原料均为胆固醇。人体中主要由血浆低密度脂蛋白供应,也可利用腺体中贮存胆固醇酯经酯酶水解而供应,少量胆固醇由皮质细胞直接从乙酰辅酶A合成。在腺垂体释放的ACTH作用下,游离胆固醇进入线粒体,经羟化断链,使胆固醇侧链裂解,形成孕烯醇酮,然后在内质网中经过各种羟化作用及双键移位等过程生成激素。由于皮质各部分酶系的差别,在束状带中可形成皮质醇及皮质酮,人体中以皮质醇为主,成人每日分泌20—25mg,皮质酮仅为其1/10;在球状带中,皮质酮进一步在线粒体中氧化为醛固酮,每日仅分泌150—200μg;在网状带中,孕烯醇酮经17α羟化后又进一步侧链裂解,形成脱氢表雄酮(DHEA),是肾上腺皮质分泌的主要雄激素,每日分泌量达15—30mg,但其性激素活性很差,仅为睾酮的5%。虽然脱氢表雄酮还能进一步转变为睾酮及雌二醇,但量甚微。此外孕烯醇酮也可转变为孕酮而释出,每日分泌约0.4—0.8mg。在正常情况下,肾上腺皮质分泌性激素而发挥的作用,其意义是有限的。在合成过程中(图1),涉及多次羟化作用,分别由各种羟化酶催化而完成,同时需要供给NADPH及O_2,前者主要是在糖代谢过程中生成的,因此合成过程中不仅消耗胆固醇,还需要糖代谢提供NADPH及能量。

转运、灭活及排泄 皮质激素脂溶性强,合成后在细胞内很少贮存,分泌入血后则常与各种血浆蛋白质结合而转运,游离者甚少。以皮质醇而言,由于呈脉冲式分泌,又有昼夜节律,血浆含量变动甚大,为40—160μg/L。以早晨醒后血浆含量最高,入睡前后分泌最少。其中75%以上与血浆皮质类固醇结合球蛋白[CBG或称皮质激素运载蛋白(transcortin)]结合,15%与血浆白蛋白结合而运输,少量与α_1酸性糖蛋白结合,仅5%为游离状态,约10μg/L。醛固酮也有17%与CBG结合,47%与白蛋白结合而运输,游离者占36%。游离者易进入细胞而代谢或发挥其作用。因此醛固酮的半寿期要比皮质醇的快。皮质醇为80—120min,而醛固酮仅为15—20min。由于醛固酮分泌少,血中醛固酮总浓度仅为30—150μg/L。游离皮质激素又可直接随尿排出,正常每日排出皮质醇为71.5μg,醛固酮为4—12μg。大多数皮质激素则进入肝脏进行灭活代谢。其主要代谢方式是还原、羟化、侧链裂解及与葡萄糖醛酸或硫酸结合等。

(1) 皮质激素的A环及C_3-酮基易于还原为四氢类固醇,故主要降解产物为四氢皮质醇。C_{20}-酮基也可还原为羟基。

(2) 11位羟基氧化为酮基的过程是可逆的,皮质醇氧化为11-脱氢皮质醇(又称皮质素或可的松)则失去活性,但后者注入体内又可部分还原为皮质醇而具有活性。

(3) 侧链断裂:带有17α-羟基的皮质激素的侧链可以断裂,形成17酮类固醇,故17酮类固醇可以是17羟类固醇的代谢产物。

(4) 结合:3位羟基可与葡萄糖醛酸或硫酸结合,21位羟基也可少量与硫酸结合,结合后激素的水溶性加强,易于排泄。

皮质激素的尿中代谢产物 由于皮质激素有多种,又各以多种方式代谢,故产物种类极多,为便于测定,分为三大类:

(1) 17羟皮质类固醇(17OHCS):即C_{17}侧链上为二羟丙酮结构的21碳代谢产物,包括皮质醇及其还原、结合产物等。尿中含量可以直接反映肾上腺皮质分泌糖皮质激素的功能。

(2) 17酮类固醇(17KS):凡17位仅有酮基的19碳代谢产物属于此类。一方面可来源于17羟类固醇的侧链断裂;另一方面则包括来源于肾上腺皮质的脱氢表雄酮及来源于睾丸的睾酮等雄性激素代谢产物。因此尿中此含量可以反映出肾上腺皮质或睾丸的功能。

(3) 17生酮类固醇(17KGS):凡17位带有羟基的类固醇代谢产物,在测定时均可氧化为17酮类固醇,称17生酮类固醇,也可反映肾上腺皮质功能。

糖皮质激素的生物学作用 作为一种应激激素,作用十分广泛。对于应激状态下保存机体具有重要意义。因此以药理剂量应用时,具有抗炎、抗过敏、抗毒、抗休克乃至退热的作用。几乎对全身各系统都有其特殊作用,可以导致神经兴奋、消化功能亢进、血压升高、红细胞生成加强等,但对白细胞及淋巴组织则使其减少或萎缩。在生理情况下,作为糖皮质激素则有对抗胰岛素的作用,能抑制肌肉、脂肪组织、皮肤、结缔组织、淋巴组织等对血糖的摄取和利用,同时又能增强肝

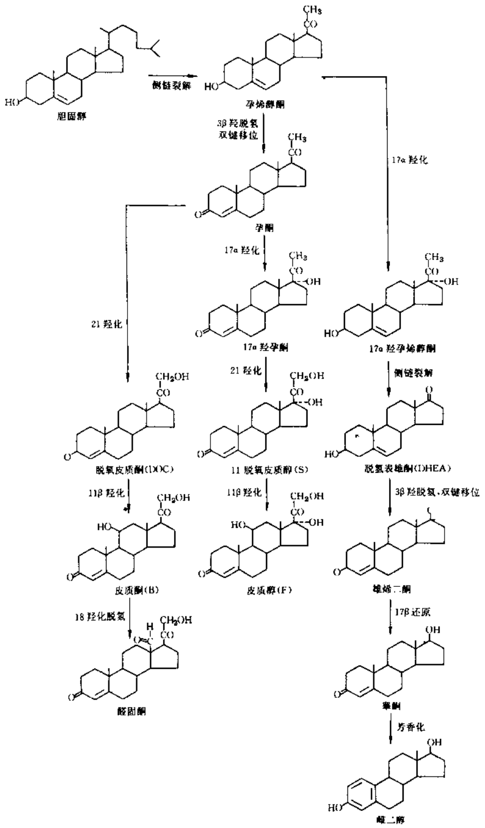


图1 肾上腺皮质激素生物合成

糖异生，促进肝糖原合成，因此既能升高血糖，又能增加肝糖原沉积。糖皮质激素对蛋白质及脂肪代谢的作用也十分显著，它能抑制外周组织中蛋白质的合成，长期作用可出现四肢肌肉萎缩、皮肤变薄、结缔组织胶原减少、骨质疏松等，淋巴组织萎缩导致免疫功能降低。而内脏中特别是肝中许多酶蛋白合成加强，导致氨基酸大量降解，或糖异生加强，尿素生成增多。尿素随尿排出，导致负氮平衡，故糖皮质激素又称为异化激素。脂肪组织则分布异常，导致向心性肥胖。此外，糖皮质激素还能增强肾小管的滤过率，减少肾小管对水的重

吸收而有利尿作用。

糖皮质激素分泌的调节 (1)下丘脑 - 腺垂体 - 肾上腺皮质轴：糖皮质类固醇的分泌受腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素(ACTH)的调节。ACTH 能促进束状带合成糖皮质类固醇，包括皮质醇和皮质酮，人体内以前者为主。ACTH 是体内调节皮质醇分泌的主要因素，血中皮质醇的浓度几乎完全取决于 ACTH 的水平。肾上腺皮质对 ACTH 极为敏感，动物切除垂体后，糖皮质类固醇在数分钟内即减少到很低的水平，在一日内肾上腺皮质即见明显萎缩。注射 ACTH 则皮质醇、皮质酮的分泌量又可得到恢复，肾上腺皮质也增厚。垂体前叶分泌 ACTH 受下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)控制。刺激下丘脑的正中隆起可引起垂体分泌 ACTH 增加，而切断垂体柄则 ACTH 分泌减少。下丘脑分泌的 CRH 由垂体门微静脉进入腺垂体促进 ACTH 的合成和分泌，进而调节皮质醇的合成。由于 ADH 可模拟 CRH 的作用，促进 ACTH 的分泌，因此 ADH 在协助 CRH 调节肾上腺皮质分泌中有重要作用。

血浆中游离的糖皮质类固醇浓度升高，对下丘脑分泌 CRH 以及腺垂体释放 ACTH 都有抑制作用(长环负反馈)，糖皮质类固醇的浓度越高，其抑制作用也越强；反之则弱。血浆中 ACTH 浓度升高也可使下丘脑分泌 CRH 减少(短环负反馈)。CRH 也能抑制本身的分泌(超短环负反馈)。长环负反馈和短环负反馈互相合作，保证体内 CRH、ACTH 和糖皮质类固醇三者的水平维持相对恒定，称为下丘脑 - 腺垂体 - 肾上腺皮质功能轴(图 2)。

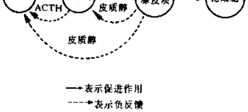


图 2 下丘脑 - 腺垂体 - 肾上腺皮质轴

(2) 应激：紧张性刺激(如严重感染、创伤、缺氧、低血糖等)可引起 CRH 和 ACTH 分泌增加。促使糖皮质类固醇分泌加强。此外，在应激时也可能有些其他的机制参与维持高水平的糖皮质类固醇的分泌，如 ADH 和肾上腺素等都可能起重要作用。静脉注射肾上腺素可引起 ACTH 分泌，若把肾上腺素注入后部下丘脑则引起皮质醇分泌增多。肾上腺素和 CRH 对促进垂体前叶 ACTH 的分泌有协同作用。应激时，高水平的糖皮质激素并不引起明显的负反馈效应，这可能是由于中枢神经元与腺垂体对反馈作用的敏感性减弱或是强刺激绕过正常的途径引起 CRH 及 ACTH 的分泌。

盐皮质激素的生物学作用 以醛固酮为代表，主要作用于 Na^+、K^+、Cl^- 和水的代谢。此种作用对于维持生命极为重要。肾小管是其主要靶组织，能促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的重吸收，因而也增加了 Cl^- 的重吸收及 $Na^+ - K^+$ 交换，减少了 Na^+、Cl^- 的排泄而保留了 K^+，从而维持了体内 Na^+、K^+、Cl^- 的平衡。如果醛固酮分泌增多，则细胞外液量相应增加，可导致水肿及血压升高；此外，已知上述作用是醛固酮与肾小管细胞胞液内受体结合后，进入胞核，诱发特异转录及蛋白质合成，从而引起膜上 Na^+ 通透性加强，Na^+, K^+ - ATP 酶增多，以及 ATP 合成充分，为其潴钠排钾作用提供了必要的条件所致。

醛固酮分泌的调节 有三个方面。

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 肾素能将血浆中血管紧张素原水解成 10 肽的血管紧张素Ⅰ(AⅠ)。后者在转化酶的催化下分解成 8 肽的血管紧张素Ⅱ(AⅡ)，AⅡ可引起肾上腺皮质球状带分泌醛固酮。AⅡ还可进一步被氨基肽酶水解成 7 肽的血管紧张素Ⅲ(AⅢ)，也能促进醛固酮分泌。AⅡ促进醛固酮合成的机制是使细胞色素 P - 450 活性加强和肾上腺皮质中 Ca^{2+} 的浓度增加，从而促进醛固酮合成中的羟化反应。体内肾素 - 血管紧张素系统的活性主要取决于血浆中肾素的浓度。因此凡能影响肾素分泌的因素，都能间接地影响醛固酮的分泌(见血液循环部分"肾素"条)。

血浆钾、钠浓度 高钾饮食可通过升高血钾而促进醛固酮分泌，低钾饮食或低血钾则减少醛固酮分泌。当血中醛固酮浓度增加后，便促进肾脏对钾的排泄，从而使血钾水平回降。血钾促进醛固酮的机制可能是直接作用于肾上腺球状带。体内醛固酮的分泌和钠的摄入量也有关。钠摄入不足时，可刺激醛固酮的分泌。反之，分泌量降低。但目前大多认为，血钠的作用是间接的，血钠增多主要通过增加循环血量以及流经致密斑的钠量，抑制肾素的分泌，从而使醛固酮分泌减少。

促肾上腺皮质激素 在正常情况下，ACTH 对醛固酮的分泌无明显影响，只有在应激状态时，ACTH 才对醛固酮分泌发挥调节作用。但 ACTH 的作用短暂，可迅速由于血钠和有效循环血量的增加，引起肾素分泌减少，使醛固酮分泌又复下降。

醛固酮分泌的昼夜节律 血浆醛固酮的分泌上午较高而晚上较低，这和体位变化有关。若 24h 内都采取平卧位，这种昼夜节律消失。实验证明，直立时可使肾血流量减少和肾小球小动脉的压力下降，引起肾素分泌增加，最后导致醛固酮分泌也增加。

肾上腺皮质激素分泌异常 分肾上腺皮质功能减退和功能亢进。

肾上腺皮质功能减退 由于皮质细胞损坏而致者称原发性，临床上称其为 Addison 病；也可由于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴的 CRH 或 ACTH 分泌不足而

致,属继发性,就原发性肾上腺皮质功能减退而言,80%与病人自身免疫有关,称为特发性皮质功能减退。患者肾上腺皮质细胞大多受损,少数有退行性变化及淋巴浸润,皮质萎缩,包膜增厚。由于常伴有其他自身免疫性病变,可出现卵巢功能减退、甲状腺功能减退及糖尿病等。其他20%的肾上腺皮质功能减退主要并发于双侧皮质结核,结核病变波及整个肾上腺,呈干酪样坏死。极少数是家族性糖皮质激素缺乏。或因败血症、肿瘤、栓塞、创伤等引起的双侧肾上腺出血,皮质及髓质均充满血块,皮质外层可有缺血性坏死。无论何种病因,双侧肾上腺皮质破坏达90%以上时,才出现各种功能减退症状,如虚弱、食欲减退、恶心呕吐、低血压及低血糖等,皮肤及粘膜色素沉着是其典型症状,系由于ACTH分泌过多所致。

继发性肾上腺皮质功能减退常由于糖皮质激素治疗,以致ACTH分泌不足,或下丘脑-垂体肿瘤影响ACTH分泌所致,主要是糖皮质激素及雄性激素分泌减退,束状带及网状带逐渐萎缩,以后即使给予ACTH,皮质醇分泌也会减少。此种病人很少波及醛固酮的分泌。由于ACTH分泌量少,故无色素沉着。

原发性醛固酮缺乏症可由于肾上腺皮质破坏,累及球状带,或由于皮质激素合成有关的酶的先天性缺陷,均可引致盐皮质激素的合成与分泌减少,以致随尿失钠而引起低血钠、血容量减少及低血压;同时肾小管泌K^+及H^+的功能障碍,可引起高血钾及代谢性酸中毒。

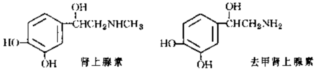
肾上腺皮质功能亢进 可分皮质醇分泌增多症和醛固酮分泌增多症。

皮质醇增多症:糖皮质激素分泌过多,临床上称为Cushing综合征,主要出现向心性肥胖、皮肤萎缩变薄、多毛、月经失调、高血压、肌肉萎缩、骨骼疏松等症状。此种综合征有些是由于服用大量糖皮质激素所致,但是垂体腺瘤或垂体ACTH细胞增生而ACTH分泌过多是其主要发病机制。肾上腺皮质增生可促进糖皮质激素的合成与分泌增多而引发各种症状。肾上腺腺瘤或皮质癌也可自主性分泌皮质醇而导致此种综合征,但此时血浆ACTH含量下降,可使正常的肾上腺皮质趋于萎缩。

原发性醛固酮增多症:肾上腺皮质球状带增生或腺瘤,使醛固酮合成加速,导致醛固酮分泌过多而血中升高,可引起高血压及低血钾。随着低血钾的出现,患者可疲乏、无力、四肢肌麻痹,严重者可影响咽部及呼吸肌,以致吞咽及呼吸困难,还可出现碱中毒、多饮、多尿,甚至心肌坏死。

肾上腺髓质激素

肾上腺髓质分泌的激素主要是肾上腺素(adrenaline, epinephrine),占总量的80%以上,及少量去甲肾上腺素,两者均属儿茶酚的胺类衍生物,故又总称为儿茶酚胺,其结构式如下:



髓质激素的受体与生物学作用 肾上腺素和去甲肾上腺素作用基本类似,均作用于各种靶细胞的膜受体。髓质激素受体又可分为α_1、α_2、β_1及$\beta_2$4种,髓质分泌的两种激素对各种受体的亲和力有所差别,不同受体在各种靶细胞膜上分布也所有差别,而不同的受体与激素结合所产生的作用机制及最终效应也有很大的不同,因此,肾上腺素或去甲肾上腺素在不同器官或组织上有不同类型的效应。

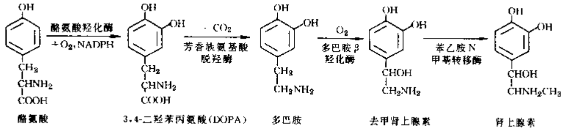
肾上腺髓质激素的受体与生物学作用

受体名称	作　用
α_1受体	血管收缩、子宫收缩、瞳孔散大、胃肠道括约肌收缩、突触后神经元兴奋
α_2受体	血小板聚集、突触前去甲肾上腺素释放、突触前乙酰胆碱释放、脂肪组织抗脂解
β_1受体	心脏收缩加强及心率加快、脂肪细胞脂解、胃肠道平滑肌舒张
β_2受体	支气管扩张、血管舒张、子宫松弛

一般细胞的细胞膜上往往有α_1及β_2受体,如胰、肝等,其中α_1受体系通过磷脂酰肌醇-Ca^{2+}模式发挥其作用,因此Ca^{2+}是其细胞内重要信使(见"激素"条);β受体则以增加细胞内cAMP为其第二信使,β_2受体以肾上腺素作用强于去甲肾上腺素;β_1受体则对两种激素有相同的亲和力;α_2受体分布较少,以抑制细胞内cAMP生成为其作用机制,故与β受体有拮抗作用。脂肪组织存在α_2及β_1两种受体,最终效应视此两种受体比例而定,如$\beta_1 > \alpha_2$时则脂解作用强,局部肥胖可能与此有关。

儿茶酚胺的生物合成及释放 主要以酪氨酸为其合成原料,在肾上腺嗜铬细胞中完成(见图)。产生的去甲肾上腺素、肾上腺素连同ATP及羟化酶等共同存在于颗粒中,由于其中含有的激素能被重铬酸盐氧化而显色,故名嗜铬颗粒,为细胞内激素的贮存部位。

肾上腺髓质激素分泌的调节 肾上腺髓质受交感神经节前纤维支配。短暂的交感神经兴奋即能引起血中肾上腺素和去甲肾上腺素含量增加。在紧急情况下,如情绪剧烈波动,暴冷暴热,失血或血压下降,窒息和脑缺血,低血糖等,血中肾上腺素含量可增加1 000倍。这属于Cannon提出的交感-肾上腺髓质紧急系统。血中去甲肾上腺素主要来自交感神经节后神经纤



肾上腺髓质激素的生成

维末梢,而肾上腺素主要来自髓质。ACTH也可通过糖皮质激素促进髓质中酪氨酸羟化酶(TH)、苯乙醇胺N-甲基转移酶(PNHT)与多巴胺羟化酶三种酶的活性,从而有促进髓质儿茶酚胺合成的作用。肾上腺髓质激素分泌尚有自身负反馈作用,当去甲肾上腺素与多巴胺的量逐渐增多达一定数量时,可对酪氨酸羟化酶产生负反馈抑制。同样,肾上腺素也能反馈抑制苯乙醇胺N-甲基转移酶而调节肾上腺素的合成。

肾上腺素的灭活与降解 肾上腺素在血中半寿期甚短,<20s,主要在肝中灭活,少量随尿排出,占1%左右。肝、肾中有儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT),能使其苯环上3位羟基甲基化;其末端的氨基则可经单胺氧化酶(MAO)催化而脱氨,其代谢产物主要是香草扁桃酸(VMA),占90%以上,另有少量变肾上腺素。

肾上腺素分泌异常 肾上腺素分泌过多见于肾上腺髓质发生的嗜铬细胞瘤,由于瘤细胞阵发性或持续性分泌多量去甲肾上腺素和肾上腺素,临床上呈阵发性或持续性高血压,病程长者可出现左心室肥大,心脏扩大,冠状动脉及肾小动脉硬化。过多的肾上腺素参与全身代谢,使氧耗量增加而BMR升高,甚至可使体温升高。同时糖原和脂肪分解加强,可致高血糖和糖尿;血乳酸也增多,而皮下脂肪减少;尿中儿茶酚胺代谢产物显著升高。

胰岛

胰腺的内分泌部分称为胰岛(pancreatic islets),1869年由Langerhans发现,故旧称Langerhans小岛。

胰岛的结构 胰岛群分散在胰腺中,约占整个胰腺体积的2%—3%,成人体内共有1—2g。胰岛大小不等,小的由数十个细胞,大的由数百个细胞组成,细胞间有毛细血管及神经,细胞紧贴于毛细血管壁,故分泌的激素可直接进入毛细血管内。根据细胞分泌激素的功能、形态以及分泌颗粒的密度等的不同,大致上有五种细胞,它们在胰岛内含量不同,分布不均。

B细胞 又称β细胞,在胰岛内含量最多,占60%—80%,是合成、贮存和分泌胰岛素的细胞,居胰岛中央。胞核呈圆或卵圆形,有清晰的核仁,核膜及核孔易见,胞质一般呈中等致密,分泌颗粒大小不等,有致密结晶颗粒、致密核心颗粒和淡颗粒三种。胞质内质网、高尔基体及线粒体的形态往往随功能而变,如功能低下时,内质网不清楚,高尔基体小泡变小,线粒体数目变少等。

A细胞 又称α细胞,占细胞总量的20%—25%,主要分布在胰岛的外周。胞质内有粗大的分泌颗粒,较多,具有高致密度的圆形中心,紧靠颗粒膜。是合成、贮存及分泌胰高血糖素的细胞。

D细胞 又称δ细胞,是合成、贮存及分泌生长抑素的细胞,含量较少,占细胞总量的6%—15%,呈弥漫分布或较集中于胰岛外周。分泌颗粒较大而多,具有中等或低致密度的圆形中心。

F细胞 是合成、贮存与分泌胰多肽的细胞,又称PP细胞,数量很少,仅占总数的1%。集中在胰头后部的胰岛中,此处胰岛中F细胞可达80%。而B细胞在此部位占17%—20%,A细胞占0.5%。这是由于此部分胰腺的发育来源与其他部分不同所致。

D_1细胞 利用电镜和免疫化学技术尚发现有少量D_1细胞,占总量的1%,与胃肠道D_1细胞相似,可能也是分泌血管活性肠肽的细胞。

胰岛的血管及神经 胰岛的血供丰富,动脉血来自脾、肝及肠系膜上动脉。毛细血管在胰岛内形成血窦。静脉血则通过门静脉进入肝脏,使胰岛分泌的胰岛素及高血糖素能迅速进入肝脏。估计胰岛素有1/2为肝脏所摄取而发挥其对肝中物质代谢的调节作用。

胰岛的神经支配属自主性神经,交感神经和副交感神经纤维进入胰岛后,直接支配胰岛细胞。

胰岛的激素 主要有4种。

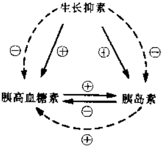
胰岛素 胰岛B细胞分泌的激素为具有降血糖作用的胰岛素(见“胰岛素”条)。人胰腺中含胰岛素1—2u/g,每日分泌胰岛素约50u,相当于贮存量的1/5。通常饮食间隔期间的基础分泌很少,每小时约0.5—1.0u,使血浆浓度维持于5—20μu/ml。一般空腹血浆胰岛素浓度平均为10μu/ml(0.4ng/ml,或69pmol/L);进食后8—10min,外周血中胰岛素开始升高,30—45min时达高峰,一般很少超过100μu/ml;食后逐渐下降,90—120min时达基础水平。因此正常人的血浆胰岛素水平的膳后变化基本上与血糖的变化时相是一致的。

B细胞分泌胰岛素时，同时分泌等摩尔数的C肽，这是胰岛素在B细胞的β颗粒中降解生成胰岛素时同时产生的连接肽，因此测定C肽也可了解胰岛素的分泌功能。但C肽的半寿期较胰岛素长，故血浆C肽浓度大于胰岛素，空腹血浆为1.0ng/ml左右。此外B细胞也有少量胰岛素原随颗粒释放时分泌入血浆，仅占3%左右。

胰高血糖素　胰岛A细胞分泌的激素具有显著升高血糖的作用，故名胰高血糖素(glucagon)(见"胰高血糖素"条)。

人胰腺A细胞每日分泌胰高血糖素约1mg，正常人空腹血浆胰高血糖素水平为50—100pg/ml(25pmol/L)，门静脉中胰高血糖素水平为300—500pg/ml。用免疫法测定血浆胰高血糖素时，可出现四个免疫反应峰，所测得的含量并不能代表A细胞的分泌功能，这是因为测定胰高血糖素所用的抗胰高血糖素抗血清能与肠粘膜分泌的肠高血糖素发生交叉免疫反应之故。其实，即使是胰高血糖素，也仅有30%—40%具有活性，其他为无活性的大分子前体，或是与球蛋白结合而存在的胰高血糖素。

在胰岛中，A细胞分泌胰高血糖素，B细胞分泌胰岛素，以及D细胞分泌生长抑素，都可通过旁分泌作用而相互制约，维持其间的平衡。其相互关系见下图。



胰岛激素分泌的相互制约

····→低葡萄糖水平

——→高葡萄糖水平

在一定的葡萄糖水平时，胰高血糖素可促进B细胞分泌胰岛素，而在高葡萄糖水平时，胰岛素则可抑制A细胞分泌胰高血糖素，而在低葡萄糖水平时，胰岛素则促进胰高血糖素的释放。生长抑素虽可抑制胰岛素及胰高血糖素的分泌，但在高葡萄糖水平时反而有促进作用。

胰高血糖素在体循环中的半寿期仅3—6min，通过肝、肾灭活清除。胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者由于B细胞障碍而胰岛素缺乏，因而A细胞可免受胰岛素的抑制而分泌增多，引起血中胰高血糖素持续升高。如果D细胞减少当然也会出现血中胰高血糖素升高的现象。

生长抑素　胰岛D细胞能分泌生长抑素(见"下丘脑激素"条)，在胎儿及新生儿胰腺中含量较高，但成年后迅速减少，成为胰岛中含量很少的激素。他是广谱型的抑制性肽，下丘脑的生长抑素抑制腺垂体发挥作用；胃肠道也分泌此激素，可以抑制促胃液素、促胰液素、缩胆囊素、血管活性肠肽等的分泌，还能抑制胃肠道蠕动及消化液的分泌(见"下丘脑激素"条)。但在胰岛中，D细胞分泌的生长抑素是通过旁分泌的作用而抑制邻近的A细胞及B细胞，减少胰高血糖素及胰岛素的分泌，生长抑素本身对肝糖原分解及各组织利用葡萄糖均无直接作用。已知胰高血糖素除了能促进B细胞分泌胰岛素外，也能促进D细胞分泌生长抑素(见图)。从胰岛结构上，A细胞与D细胞的接触较多，生长抑素与胰高血糖素之间关系密切，相互作用较显著，故生长抑素首先抑制胰高血糖素分泌，而胰高血糖素升高时也可促进生长抑素分泌，皆有利于血糖的下降。糖尿病病人注射胰岛素时，如加用生长抑素，更有利于血糖恢复到正常水平，故生长抑素可用于糖尿病的治疗。由于其作用广泛，已试用静脉注射以治疗急性溃疡出血、急性胰腺炎、胰岛素瘤及胰高血糖素瘤等，可惜其半寿期在血中仅2min，难以持续发挥作用。

生长抑素在生物合成过程中有多种前体，人体中最初合成的为116个氨基酸的前体，降解后，其中28肽生长抑素对胰岛素分泌的抑制效价比14肽的生长抑素强数百倍，而对胰高血糖素分泌的抑制仅强3倍。28肽生长抑素仅在14肽生长抑素N端前多一肽段而已，显然与其对不同的受体亲和力的差异所致。

胰多肽　胰岛及胰腺其他部位的F细胞分泌的36肽，称为胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)。其生物学作用主要是抑制胰液分泌，无论是碳酸氢盐和水分，或是胰酶，都因其作用而分泌减少。也能使胆囊舒张，减少肝胆汁的分泌，有拮抗缩胆囊素的作用。

无论进食何种饮食，都能迅速促进胰多肽的分泌，使血中胰多肽浓度很快升高，而且呈现双相，即在进食时升高以外，隔1—2h又出现一分泌高峰，此种分泌与迷走神经兴奋有关。血管活性肠肽、抑胃肽及缩胆囊素等也能促进其分泌。严重胰腺炎患者PP分泌障碍，但胰腺内分泌肿瘤(如胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、促胃液素瘤、血管活性肠肽瘤)患者则分泌显著增多而血中升高，胰多肽成为多种肿瘤的内在成分。

糖尿病　根据世界卫生组织意见，主要有胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)，即Ⅰ型，及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)，即Ⅱ型两大类。Ⅰ型糖尿病患者的胰岛常出现萎缩，细胞皱缩成条束状，细胞变小，核致密，胞质少，B细胞数量减少，仅有常人的10%以下。但是也有少数胰岛增生肥大，细胞也较大，核也大，虽然含有活性的B细胞，但几乎无颗粒，在新发病者易见到。随着糖尿病情加重，B细胞几乎完全消失。由于B细胞的严重损害及减少，乃至消失，内源性胰岛素分泌也相应减少。虽然在疾病初期，胰岛B细胞处于肥大增

生阶段时，其分泌衰竭的情况有的可以缓解而恢复分泌胰岛素，但随病情复发或加重，B细胞分泌胰岛素的作用可以完全消失。

随着胰岛素分泌减少或消失，可出现一系列代谢紊乱。由于各组织葡萄糖利用减少，肝糖原分解及糖异生增强，可导致高血糖，乃至糖尿；由于脂蛋白脂肪酶减少而血中脂蛋白甘油三酯不能进入组织，以致血中甘油三酯及VLDL升高；脂肪组织中甘油三酯脂肪酶活性增强而致血浆游离脂肪酸增多，脂肪酸在肝中氧化也相应增多，以致过多的乙酰CoA为合成胆固醇创造了条件，使血浆胆固醇增多；严重时更多的乙酰CoA大量转变为酮体，形成酮血症及酮尿，甚至发生酮症酸中毒和昏迷；患者的蛋白质合成也大大减少，分解相对增强，不仅促进糖异生而进一步升高血糖，也增加酮体的生成。

Ⅱ型糖尿病患者的胰岛病变较轻，有的甚至无肯定的病理变化可见，有的则出现胰岛的玻璃样变性，有时B细胞可出现空泡变性。胰腺腺泡间则常出现纤维化或脂肪浸润。其胰岛素分泌障碍较轻，血中基础胰岛素浓度可以正常或升高，但对葡萄糖的反应性分泌则较低，特别是早期第一相分泌易于丧失，显然是B细胞膜上葡萄糖受体异常所致。至于血中胰岛素情况则往往与肥胖和体重超常有关，由于肥胖者细胞膜胰岛素受体不敏感，以致长期高血糖，但仍可使患者B细胞分泌较多的胰岛素而使血中胰岛素高于正常。即使如此，由于受体障碍，高胰岛素也难以发挥作用，长期过度刺激B细胞则诱发其分泌功能不全，呈现胰岛素相对不足。此型病人代谢障碍一般较轻，空腹血糖一般正常，但餐后则胰岛素分泌不足，可致血糖升高而不易恢复。由于血中胰岛素尚多，可使肝中合成较多的甘油三酯及胆固醇，极低密度脂蛋白(VLDL)入血增多，低密度脂蛋白(LDL)也相应升高，成为导致动脉粥样硬化的重要原因。

糖尿病患者由于长期血糖过高，在红细胞中可藉其醛基与血红蛋白β链N端氨基发生醛胺缩合，再转变为血红蛋白的酮糖共价结合物，成为糖尿病特有的糖基化血红蛋白。此种血红蛋白难以与甘油酸2,3-双磷酸(2,3-BPG)结合，以致血红蛋白对氧的亲和力增高，不易于释放氧，导致组织缺氧。其实此种非酶反应的葡萄糖与蛋白质共价结合也不限于血红蛋白，其他蛋白质结合葡萄糖后也可能改变蛋白质的功能，成为多种病变的基础。如眼球内晶状体蛋白与糖结合后易于聚合而呈现浑浊现象，可能是白内障成因之一。

胰岛素

胰岛中最早被发现的能引起低血糖昏迷的激素，1909年由Meyer命名其为胰岛素(insulin)。1921年由Banting和Best从胰腺中分离得到，属于最小的蛋白质，分子量近6 000。1955年Sanger等测得其一级结构。1965年中国、美国及西德均已人工合成。1978年已通过基因工程制成商品人胰岛素。不同动物的胰岛素一级结构稍有差异，但均由两条多肽链通过二硫键联接而成，人胰岛素与猪胰岛素仅相差一个氨基酸，即B链C端以丙氨酸取代了苏氨酸残基。

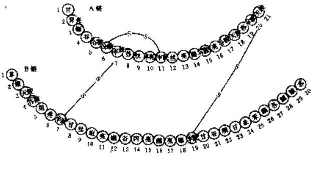


图1 人胰岛素一级结构

生物学作用 主要靶器官是肝、肌肉及脂肪组织。胰岛素作用于靶细胞膜上的糖蛋白受体，再进一步引发各种细胞内代谢反应，主要是增强各种合成代谢，促进糖原、脂肪、蛋白质及核酸的合成，故有人称其为贮存激素。

糖代谢 胰岛素促进糖进入细胞，因为能增加葡萄糖等在肌肉及脂肪细胞膜上的转运，又能使细胞内葡萄糖加速磷酸化以参与代谢。既能促进糖酵解，又能加强丙酮酸在线粒体中的氧化，同时又促进糖原合成，以致糖在组织中的利用显著增加，而肝糖异生作用则受抑制，减少了血糖的来源，因此，胰岛素引起低血糖有显著的效果。

脂肪代谢 胰岛素能促进肝与脂肪组织中脂肪酸及甘油三酯的生物合成，却能减少脂肪组织中脂肪分解及脂肪酸氧化；此外，又能升高血中脂蛋白脂肪酶活性，以利于血中脂肪贮存到脂肪组织中，故可引起肥胖。

蛋白质代谢 胰岛素能促进多种氨基酸转运入细胞参与蛋白质合成。一方面从转录及翻译水平上促进多种蛋白质的合成；另一方面又能减少组织蛋白质的分解；总的结果是促进蛋白质增多。

胰岛素受体 胰岛素作用于靶细胞膜上能进行特异高亲和力结合的胰岛素受体时，则可传递胰岛素信息，引起细胞内代谢改变的作用。现胰岛素受体已得到高度纯化，结构上主要为四聚体的糖蛋白($\alpha_2\beta_2$)，每个亚基上均带有糖链，亚基之间有二硫键联接。但受体含量甚微，一般仅占膜蛋白的0.01%。其结构中α亚基分子量125 000是结合胰岛素的部位，β亚基分子量为91 000，具有酪氨酸蛋白激酶活性，显然是传递激素信息的重要部位。细胞表面胰岛素受体的数目及其

与胰岛素的亲和力会因不同生理或病理条件而改变，从而可以影响胰岛素的作用。饱食或肥胖时，血液中胰岛素水平升高，可导致受体数目减少或受体钝化，从而降低了对胰岛素的敏感性，不易于接受胰岛素而传递其信息进入细胞，导致胰岛素作用降低。受体钝化是由于受体与胰岛素结合时有负协同效应，即一个受体与胰岛素结合后，可以使相邻的受体与胰岛素的亲和力降低，这是受体变构而出现的影响；受体数目减少是由于质膜上受体与胰岛素结合后，经内化作用(internalization)进入细胞，当胰岛素水平升高，则结合而发生内化增加，以致质膜上受体数目减少，称为减量调节(down regulation)。临床上非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者肥胖或超体重者多见，可能是由于长期高血糖促进B细胞分泌过多的胰岛素，导致受体不敏感或受体数减少，对胰岛素要求增多，终于出现胰岛素相对不足，从而导致糖尿病。

胰岛素与其受体亲和力大小是其生物学作用的基础，胰岛素原虽也能与此受体结合，但结合能力差，只是前者的1/20，故生物学作用也只有前者的1/20。此外，生物学作用与结合数也有关，当胰岛素结合了膜上10%受体时，即可出现降血糖作用，结合了30%—40%时即可出现最大生物活性。控制饮食，体育锻炼往往可以增强胰岛素与受体结合，加强对血糖的调节。

关于受体与胰岛素结合后如何传递其信息以及其第二信使为何？目前尚未有肯定结论。已知胰岛素与其受体α亚基结合后，其β亚基则出现酪氨酸蛋白激酶活性，除了β亚基自身酪氨酸磷酸化而改变其活性外，尚能诱发其他特殊蛋白质中某些酪氨酸残基的磷酸化，从而影响该蛋白质的生物活性，产生第二信使，或通过此蛋白激酶发挥其调节细胞内代谢的作用。关于其第二信使，近年来提出其受体通过G蛋白而激活磷脂酶C，可水解磷脂酰肌醇聚糖，产生的肌醇磷酸聚糖及甘油二酯，分别在胞液及质膜上作为第二信使，调节一些酶或功能性蛋白质的磷酸化或去磷酸作用来改变各种代谢或生物功能。

胰岛素生物合成 胰岛素作为蛋白质，是在胰岛B细胞内质网的核糖体上合成的。最初合成的前胰岛素原，N-端有前肽(24肽)，引导合成的肽链穿过内质网膜进入网腔。裂解去前肽，则生成胰岛素原(86肽)，进入高尔基体，由囊腔包绕成初β颗粒，在其中逐渐水解掉中段连接肽(通常称C肽)，成为成熟的β颗粒。锌也进入此颗粒，以胰岛素锌为主要贮存形式，其中也有少量胰岛素原与锌的结合物。此颗粒可通过胞溢而使胰岛素释放入血，胰岛素原及C肽也同时释放入血。

胰岛素的转运与灭活 胰腺每日分泌胰岛素约50U，正常成人空腹血浆中约10μU/ml，进食后迅速升高，在血中以游离状态及与β球蛋白结合而转运。半存期5—15min，主要在肝、肾等组织中灭活降解。可通过谷胱甘肽胰岛素转氢酶催化，使胰岛素中二硫键还原为巯基，A、B二链分开而失活；此外尚有胰岛素酶使其分解而失活。

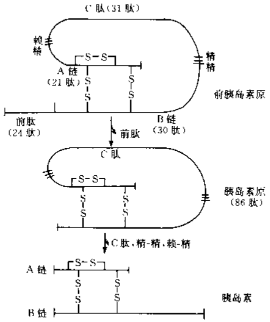


图2 胰岛素生物合成示意图

胰岛素分泌的调节 主要有3个方面。

(1) 葡萄糖是胰岛素分泌的生理刺激剂。一般认为B细胞膜上有葡萄糖受体，此受体经葡萄糖结合后，可诱发细胞内Ca^{2+}浓度升高，以此为第二信使，可快速作用于微管系统而使B颗粒胞溢而释出细胞。胰岛素借此快速分泌入血，在5min内形成快速分泌相，是分泌的第一时相，呈高峰状，历时5—10min；葡萄糖进入细胞后，通过代谢，可以促进B颗粒进一步释放，成为分泌的第二时相。长期高血糖时，还能促进胰岛素的合成，使血中胰岛素持续升高。

(2) 氨基酸及其他食物成分：血中氨基酸，特别是精氨酸、赖氨酸及亮氨酸均有较显著的促进胰岛素分泌的作用。脂肪酸也有促进分泌的可能。

(3) 神经及激素的调节作用：胰岛由交感神经支配，交感神经兴奋，或是注入肾上腺素时，通过α受体，能使B细胞内cAMP下降，从而抑制胰岛素分泌。胰高血糖素和多种胃肠道激素如促胃液素、促胰液素、肠抑胃肽、血管活性肠肽等均能促进胰岛素分泌，这是通过B细胞内cAMP升高而实现的。由于口服葡萄糖时，此类胃肠道激素释放加强，可使胰岛素分泌增多，故比静脉注射葡萄糖时促进胰岛素分泌的作用较为显著。

胰高血糖素

胰岛A细胞分泌的多肽类激素，是由29个氨基酸

残基组成、分子量为 3 485 的单链多肽、在体内可迅速使血中葡萄糖升高的激素，称为胰高血糖素(glucagon)。胰高血糖素在无金属离子存在时也易形成结晶，加锌而形成胰高血糖素锌则易于制备，溶解度小，在体内具有长效作用。

生物学作用 在体内，胰高血糖素的主要作用是促进肝糖原分解，产生葡萄糖，进入血循环，提高血糖水平，故与胰岛素相拮抗。此外，胰高血糖素还能增强肝中的糖异生作用，以补充葡萄糖的来源；同时促进脂肪组织中脂肪水解，增强脂肪酸在各组织中的氧化以供能；阻抑肝中蛋白质的合成，随着氨基酸分解加强而尿素生成和排泄增加。因此胰高血糖素几乎动员了体内各种能源贮存，促进了各种物质分解代谢，有人将其称为“动员激素”。

胰高血糖素能增强心肌收缩力，加快心率，引起血管扩张，增加肾血流量及排尿、肝、肺及外周血流量也有增加，但对胃肠道蠕动及消化液分泌则有抑制作用，抑制食欲，有缓解内脏痉挛的作用。

生物合成与分泌 胰高血糖素在胰岛 A 细胞内合成后，以三聚体形式储存于 α 颗粒中，分泌时由 α 颗粒经胞溢作用释放出来，由于浓度降低而解离成单体，构象不稳定，常呈无规卷曲，与受体结合而发挥作用时有利于形成 α 螺旋构象并与受体紧密结合。

根据基因克隆技术测定人前胰高血糖素原的 cDNA，推出其最初前体应为 179 肽。除去信号肽，再逐步降解，经胰高血糖素原再形成胰高血糖素，从内质网转移到高尔基体，形成 α 颗粒，经胞溢方式而释放。

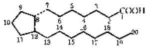
胰高血糖素的分泌调节 高血糖使其分泌抑制，低血糖则刺激其分泌。但胰岛 A 细胞对葡萄糖的反应比 B 细胞敏感，故血糖浓度稍有升高，尚不足以促进胰岛素分泌时，即可影响胰高血糖素的释放。此外，血中氨基酸，尤其是精氨酸、丙氨酸和甘氨酸，都能促进其分泌。口服长链脂肪酸也能使胰高血糖素释放增多，可能是通过缩胆囊素及肠抑胃肽的分泌而间接刺激 A 细胞的。虽然胰高血糖素能促进胰岛素的分泌，但胰岛素却能直接抑制胰高血糖素的分泌，而 D 细胞分泌的生长抑素对胰高血糖素分泌的抑制作用更强。促胰液素也有抑制作用。交感神经兴奋时，胰高血糖素分泌增加，这是由于 A 细胞表面的肾上腺素能 β 受体比 α 受体占优势之故。通过迷走神经也能促进胰高血糖素分泌。

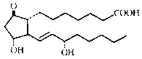
与糖尿病的关系 胰岛素缺乏导致糖尿病时，可继发引起胰高血糖素分泌增加，甚至胰岛 A 细胞增生。随着胰高血糖素的增多可促进肝糖异生及酮体生成，因此糖尿病的发病也与胰高血糖素增多有关。当注射胰岛素时则可抑制胰高血糖素的分泌。由于生长抑素也能抑制胰高血糖素的分泌，所以胰岛素与生长抑素结合应用，对于防止糖尿病患者因进食而引起的血糖升高，更为有效。

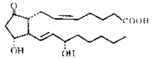
前列腺素

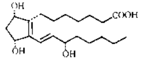
前列腺素(prostaglandins)是一类以前列烷酸为基本“骨架”的具有 20 个碳原子的不饱和脂肪酸的衍生物。最初在人的精液中发现，可使平滑肌收缩，认为来自前列腺，故称为前列腺素(PG)。实际上精液中前列腺素来自精囊。前列腺素广泛存在于男女体内各种组织及体液中，代谢迅速，含量极微(10^{-11}mol/L)，几乎各种组织均能合成，并且有多种多样的生物学作用。它在精液中浓度达100—300μg/ml，其他一般不超过 1μg/g 湿组织，按生理需要可随时合成释放。

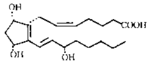
化学结构 根据前列烷酸中五碳环构型的不同，前列腺素分为 A、B、…E、F 等 9 型，再附注两条侧链(R_1 及 R_2)中双键的数目及取代基的构型加以区别，重要的有 PGE_1、PGE_2、$PGF_{1\alpha}$、$PGF_{2\alpha}$、PGI_2(多一个含氧的五元环，又称前列环素)以及血栓烷 A_2 和 B_2(分子中五碳环为含氧噁烷所取代)，结构如下：

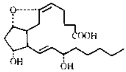

前列烷酸

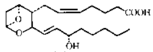

PGE_1

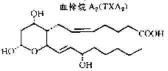

PGE_2


$PGF_{1\alpha}$


$PGF_{2\alpha}$


PGI_2

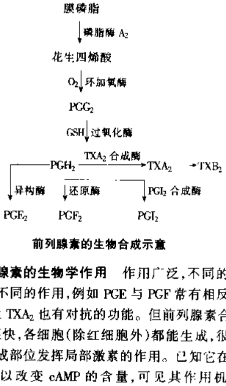

血栓烷 A_2(TXA_2)


血栓烷 B_2(TXB_2)

生物合成 细胞膜的磷脂中含有花生四烯酸等多不饱和脂肪酸，在磷脂酶 A_2 催化下水解释出。在环加氧酶作用下形成内过氧化物 PGG_2 和 PGH_2，再经异构酶等作用即可分别形成 PGE_2、$PGF_{2\alpha}$、PGI_2 及 TXA_2，乃至 TXB_2。由于各组织中酶的差异，合成的前列腺素也有差别，例如在精囊及肾髓质中合成的主要是 PGE_2，肺则以合成 $PGF_{2\alpha}$ 为主，血管内皮细胞中含 PGI_2 合成酶较多，产生 PGI_2 也多；血小板中多为 TXA_2 合成酶，故可由 PGH_2 及 PGG_2 转变成 TXA_2，后者又可自动分解为 TXB_2。

磷脂酶 A_2 是合成前列腺素的限速酶，细胞中此酶活性的改变可调节各种前列腺素合成的速率。血小板在胶原、凝血酶、ADP 等作用下，可激活其磷脂酶 A_2 而释出膜上磷脂中的花生四烯酸以合成 TXA_2；心肌缺氧、缺血时释放的激肽能激活其中的磷脂酶 A_2 而释出花生四烯酸，加速 PGI_2 的释放。肾上腺糖皮质类固醇可抑制磷脂酶 A_2，阿司匹林可抑制环加氧酶，均降低各种前列腺素的合成。

血中前列腺素主要在肺、肝、肾等处被灭活。灭活非常迅速，血中 PGF_1 流经肺和肝 1 次，即可灭活 80% 以上，半寿期仅约 1min；TXA_2 半寿期仅 30s。



前列腺素的生物合成示意

前列腺素的生物学作用 作用广泛，不同的前列腺素具有不同的作用，例如 PGE 与 PGF 常有相反的作用；PGI_2 及 TXA_2 也有对抗的功能。但前列腺素合成量微，灭活很快，各细胞(除红细胞外)都能生成，很可能主要在合成部位发挥局部激素的作用。已知它在许多细胞中可以改变 cAMP 的含量，可见其作用机制与 cAMP 改变有关。总结 PG 可有如下作用。

(1) 对心血管系统的作用：肾脏 PGE_2 使血管舒张，肾血流量增加。$PGF_{2\alpha}$ 可使脑血管收缩。小剂量 PGI_2 可使脑血管扩张，它是通过平滑肌上受体使腺苷酸环化酶激活，通过 cAMP 再使平滑肌舒张；而大剂量时则反而可能作用于非特异受体而致血管收缩。对冠状动脉，PGI_2 有较强的扩血管作用，也是通过 cAMP 增多而实现。心肌缺氧时，PGI_2 释放增加，可能是心绞痛自发缓解的重要因素，但是血小板产生的 TXA_2 则能使冠状动脉收缩。对心脏收缩而言，PGE、PGF 等均能提高心肌收缩力，PGI 也有较强的强心作用，此种作用与心肌细胞内 Ca^{2+} 增高有关。此外，PGE_1 等可使心率及心输出增加，增加心肌氧耗及糖耗，还有抗心律不齐的作用。由于 PGI_2 与 TXA_2 对心血管具有对抗作用，因此冠心病的发生或高血压的形成，都可能与此两类前列腺素之间平衡失调有关。

(2) 对呼吸系统的作用：PGE 可使平滑肌松弛，而 $PGF_{2\alpha}$ 则使平滑肌收缩，小支气管收缩则可出现哮喘。已证明哮喘患者对 $PGF_{2\alpha}$ 比正常人敏感几倍。

(3) 对胃肠道的作用：PGE 及 PGI 有抑制胃酸分泌的作用，后者更强，可能是作用于泌酸细胞，阻止其中 cAMP 的生成所致，故此类前列腺素有助于治疗溃疡病。对肠平滑肌，PGE 及 PGF 能促进其收缩，使蠕动增加，又能抑制肠内水盐吸收而增强肠液分泌，以致严重时可导致腹泻。

(4) 对生殖系统的作用：精液中有较多前列腺素，其中 PGE_1 能使平滑肌收缩，可能与射精有关，也可作用于输卵管，有利于受精。子宫内膜含 PGE_2 及 $PGF_{2\alpha}$，在月经的黄体期升高，可能与排卵有关。$PGF_{2\alpha}$ 能使子宫强烈收缩，PGE_2 对妊娠子宫也有收缩作用。分娩前子宫的 $PGF_{2\alpha}$ 合成迅速增加，与分娩有关，故可作为自然分娩时的引产剂或用于人工流产。PGI_2 则可拮抗 $PGF_{2\alpha}$ 对子宫的收缩作用。

(5) 对血小板的作用：TXA_2 有很强的促进血小板聚集的作用而促进血栓形成；PGI_2 则有明显的抗血小板聚集作用，抑制血栓形成，甚至使聚集的血小板解聚。静脉中 PGI_2 比动脉中约多 8 倍，故静脉血栓较动脉血栓少见。PGI_2 合成减少时，可因血栓形成导致组织坏死，诱发动脉粥样硬化，故 PGI_2 是防止动脉粥样硬化的重要活性物质。已知 TXA_2 及 PGH_2 等抑制血小板腺苷酸环化酶，使其中 cAMP 减少；而 PGI_2、PGE_1 等则能激活腺苷酸环化酶，使 cAMP 升高，导致与血小板聚集有关的调节蛋白 P24 进行磷酸化，胞液中 $[Ca^{2+}]$ 降低，从而抑制了血小板聚集。在一些血小板聚集增高和血栓形成的疾病中，往往有 TXA_2 的增加和(或)PGI_2 的减少；相反，在某些出血倾向的疾病则有 PGI_2 产生过量。

(6) 对各种激素的影响：由于许多前列腺素都是通过影响腺苷酸环化酶活性而改变细胞内 cAMP 水平来发挥其作用的，因此许多激素的生物合成、分泌以及作用都会受到各种前列腺素的影响。例如 PGE_1 能增加垂体前叶、甲状腺、胰岛中的 cAMP，PGE_2 则能增加肾上腺中 cAMP 含量。由于许多激素作用也是以 cAMP 为第二信使，在与前列腺素共同作用时可发挥协同效应，增强其他激素的作用，如前列腺素可协同 ACTH 作用而加强肾上腺皮质类固醇的合成；协同促

甲状腺素作用而加强甲状腺激素的合成与分泌；也能协同 ADH 的抗利尿作用及甲状旁腺素调节钙磷代谢的作用。

(7) 对炎症、免疫等作用的影响：前列腺素有很强的扩张血管的作用，并能增强血管通透性，引起局部充血，又能增强组胺、5－羟色胺、缓激肽等对神经末梢的致痛作用。组织损伤时可增加某些前列腺素的生成，故能增强炎症部位的红、肿、痛等现象；其中 PGE_2 作用最强，它比组胺及缓激肽的扩血管作用大 10 倍，因此 PGE_2 等已视为炎症递质。$PGF_{2\alpha}$作用较弱，甚至可以抑制缓激肽和 5－羟色胺引起的炎症反应。

在免疫方面，PGE_1 能抑制 T 淋巴细胞的活性，巨噬细胞的功能如吞噬、溶酶体酶释放等均受影响，这些作用也是通过 cAMP 升高而实现的。

白三烯

白三烯(leukotrienes, LTS)是一类不含前列烷酸骨架的 20 碳多不饱和脂肪酸的衍生物。与前列腺素类似，也是由花生四烯酸在细胞内合成的，由于其结构中有 3 个共轭双键，而且主要在中性、嗜碱粒细胞及巨噬细胞中合成而发挥作用，故名白三烯。实际上在其他细胞中也已证明能合成白三烯。

在细胞膜上，由磷脂酶 A_2 作用而从磷脂中释放出来的花生四烯酸，经 5－脂加氧酶催化，形成 5－氢过氧化20碳四烯酸(5－hydroperoxy eicosatetraenoic acid, 5－HPETE)，再脱水而形成含有 4 个双键的白三烯 A_4 (简写为 LTA_4)；LTA_4 加水则形成带有两个羟基的 LTB_4；也可经 GSH－S－转移酶催化而与谷胱甘肽结合，成为 LTC_4；如果转肽后去除结合的谷氨酸残基则形成 LTD_4；再脱去甘氨酸残基成为 LTE_4(图 1)。实质上，过去在过敏反应中发现的过敏性慢反应物质(SRS－A)即由 LTC_4、LTD_4 及 LTE_4 组成，因此白三烯的作用与炎症及过敏反应有关。当抗原作用于肥大细胞，即可释放 SRS－A，促进支气管分泌粘液增多，引起支气管粘膜水肿，又使平滑肌收缩而引起哮喘，其作用较组胺及 $PGF_{2\alpha}$强 100—1000 倍，且较持久。LTB_4 通过对白细胞的腺苷酸环化酶作用，不仅促进白细胞游走及趋化作用，使白细胞在炎症区域内聚集，同时白三烯 LTB_4 还能诱发中性粒细胞脱颗粒，释放溶酶体内水解酶等，从而促进炎症及过敏反应。此外，LTC_4 及 LTD_4 尚能增加小血管通透性，造成炎症时渗出，能减少冠脉

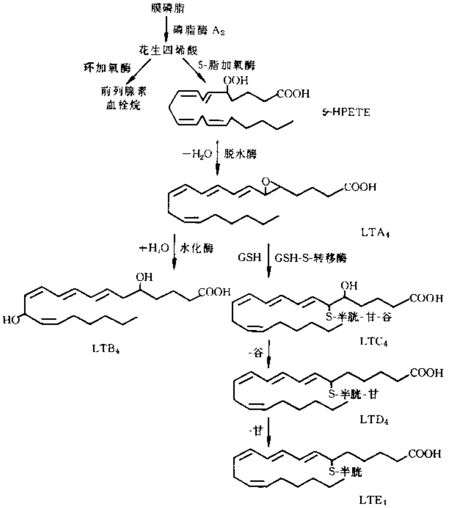


图 1 白三烯的生物合成

循环，导致心肌缺血、缺氧，诱发或加重心绞通和心肌梗死。

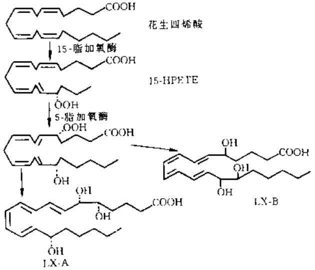


图 2 脂氧素的生物合成

近年来，发现花生四烯酸在白细胞内经 15－脂加氧酶催化时，则形成 15－氢过氧化 20 碳四烯酸（15－HPETE），又可再经 5－脂加氧酶催化，最终可形成带有 3 个羟基及 4 个共轭双键的白二烯类似物，称为脂氧素（lipoxins，LX），主要有 LX－A 及 LX－B。

脂氧素 A 对人中性粒细胞的作用与 LTB_4 类似，有促进超氧阴离子（O_2^-）生成的作用、促使白细胞脱颗粒，释放溶酶体酶，但能抑制人自然杀伤细胞（NK 细胞）的活性。能使肺组织持久收缩，血浆渗出增多。此外，对蛋白激酶 C 也有很强的激活作用、对调节细胞内物质代谢具有重要意义。其生物合成见图 2。

异位激素

正常时有些并不产生激素的组织，在某些特殊情况下（一般常见在肿瘤发生时），可分泌激素，此种激素称为异位激素（ectopic hormone）。如有的肿瘤细胞在肿瘤早期即分泌激素，故可作为早期肿瘤标志。从已研究过的异位激素看来，有些异位激素的结构、免疫学性质及生物学作用与正常内分泌腺分泌的激素完全一致，但也有一些与正常激素稍有不同。

目前已发现许多非内分泌组织的肿瘤可以产生激素，甚至一种肿瘤可以产生多种异位激素（表 1）。此外尚发现异位促胃液素、促胰液素、血管活性肠肽、铃蟾肽、生长抑素等。

虽然也曾有前列腺素及雌激素作为异位激素的报告，但出现前列腺素及雌激素的肿瘤，并无此类激素全合成出现的现象。异位激素主要是多肽或蛋白质激素，或其前体的合成与分泌，一般认为这是由于肿瘤发生时出现了激素基因的去阻抑，导致这些激素或其前体产生。须注意的是并非肿瘤患者血中某种激素水平

表 1 非内分泌腺肿瘤产生的异位激素

异位激素	肿 瘤 部 位
ACTH、POMC、β－MSH、LPH、CRH	肺、胸腺、胰、宫颈、肾上腺髓质
PTH 样肽	肺、肾、结肠、卵巢、肝、食管，泌尿道
ADH 及其运载蛋白	肺、胰
促红细胞生成素	小脑、成血管细胞瘤
HCG（α 链、β 链）	肝、肾上腺、肺、食管、胰、性腺
催乳素	肺、肾
生长激素或 GHRH	肺、子宫内膜、胰
肠高血糖素	肾
胰岛素样生长因子	肝、纤维瘤、肉瘤、肾上腺
降钙素	肺、乳房、支气管类癌

升高，或出现某种激素过多引起的症状皆由于异位激素所致，因为可能同时并发内分泌腺肿瘤或肿瘤转移到内分泌腺而产生的各种症状。此时，通常都有其他肿瘤症状，同时血中有异位激素升高，也可能没有此异位激素升高的症状。如许多支气管肺癌患者血中 ACTH 升高，但临床上很少出现 Cushing 综合征；血清异位甲状旁腺素升高时，也很少出现高血钙现象。这是由于肿瘤相关的异位激素有时仅是激素前体而不具有激素功能所致。如果异位激素结构和功能完全与正常激素相同，也会出现一些内分泌病的相应症状。

已经发现的肿瘤产生的异位激素已很多，其中以肺癌，尤其是燕麦细胞型肺癌产生各种异位激素最为多见，但肺癌中出现各种异位激素的频率并不一致（表 2）。其他肿瘤如肾、肝、胰、子宫、食管、乳腺等癌肿，甚至有的肉瘤也会产生异位激素。

表 2 肺癌时各种异位激素出现的频率

激 素	出现频率%
ACTH	45%—95%
ADH	40%
β－HCG	6%—11%
β－MSH＋β－LPH	61%
降钙素	61%
生长激素	4%—39%
前列腺素 E_2 及 $F_{2\alpha}$	69%
甲状旁腺素	35%

异位 ACTH 在肺癌、胰腺肿瘤及胸腺肿瘤常见，性腺、甲状腺、肾的癌肿，乃至嗜铬细胞瘤也会产生。大多为大 ACTH，其 N 端及 C 端都另有一些氨基酸序列，故为 ACTH 前体。此前体因含有正常 ACTH 的全部氨基酸序列，故有相同的免疫活性，但生物活性仅为正常的 10%。由于 β－MSH 也来源于同一前体 POMC（见"垂体促激素"条），故同一肿瘤往往同时分泌异位

β-MSH,有的甚至分泌 POMC 或其中间物β促脂解素(β-LPH)。

异位 ADH 支气管肺癌可产生 ADH 样激素,导致血液稀释,同时垂体后叶素分泌也增多。

异位绒毛促性腺激素亚基 出现于性早熟而有肝癌的儿童,或是带有肾上腺皮质肿瘤而有显著女性变态的男子。其他如支气管或食管等肿瘤也可产生。正常绒毛促性腺激素(HCG)是由α及β亚基组成的糖蛋白,其α亚基与黄体生成素、促卵泡激素或促甲状腺素均相似,而β亚基则不同,藉此可作免疫检定。异位 HCG 与正常 HCG 的β亚基有所差别,主要在于糖链不同,有70%的异位 HCG 不带糖链,因此在体内可被迅速清除而无生物活性。

异位甲状旁腺素 许多恶性肿瘤可产生异位 PTH,如肺、肾、消化道、泌尿系肿瘤均可产生。其免疫学性质可以与正常 PTH 不同。在肾细胞癌患者血清中,曾发现既有正常 PTH 及其前体,但也存在着缺 N-端片段的 PTH 裂解物,其机制不完全清楚,或许同时有过多使其降解的蛋白酶存在之故。

异位降钙素 正常降钙素由甲状腺滤泡旁细胞分泌。支气管类癌、肺癌或乳腺癌常产生此异位激素。正常降钙素可抑制溶骨而降低血钙及血磷;而异位降钙素是其大分子前体,无生物活性,故不出现低血钙现象。

异位胰岛素 许多非胰腺肿瘤如腹膜后纤维瘤、纤维肉瘤,以及肝癌或肾上腺皮质肿瘤,可以引发低血糖,但肿瘤中并未发现免疫反应性胰岛素,目前认为可能是生长素介质(somatomedin)作用所致。

应激

应激(stress)是指机体受到强烈刺激而发生的以交感神经兴奋(应急)和下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质功能增强为主要特点的一种非特异性防御反应。应急和应激原为两个不同的词,但机体所产生的反应类同。应激(stress)原为物理学术语。Cannon(1914)首先将应急应用于生理学,指可以破坏机体内环境稳定的各种刺激。以后,Selye(1950)用它来表示机体受到有害刺激后,体内所产生的非特异性变化的总和,称为应激综合征。

引起应激反应的刺激称为应激原(stressor)。任何刺激只要达到一定的强度,都可成为应激原。各种应激原引起应激反应的基本特点相同。故目前应急与应激均用应激一词表示。

应激虽具有防御本质,但如反应过强或持续过久,也可对机体造成损害。对机体有利者称为良性应激反应,不利者称为劣性应激反应。

应激综合征的分期 1936年 Selye 给大鼠以各种强烈有害的刺激,如剧烈运动、过冷、横断脊髓,或注射亚致死量的肾上腺素、甲醛、吗啡或阿托平等,引起了动物的以肾上腺皮质变化为中心的相同的非特异性病变,命名为全身适应综合征或生物应激综合征。根据病变发展过程,应激综合征分为以下三期。

(1) 警觉反应期:应激原作用后6—48h的初期,主要变化为肾上腺皮质内脂质及髓质嗜铬细胞内颗粒减少,胸腺、脾、淋巴组织和肝的体积缩小,消化道特别是上消化道粘膜出血、糜烂和溃疡形成。

(2) 抵抗期:动物在警觉反应期未死亡,则进入此期。主要特征是肾上腺皮质显着增厚,其细胞内脂质增多,警觉反应期的病变减轻或消失,动物趋向正常。

(3) 衰竭期:应激原持续作用时间过长,可发展为衰竭期。再度出现与警觉反应期相似的各种病变,而且不可逆,最后导致动物死亡。

应激时的神经内分泌反应 临床上严重的急性损伤或疾病可引起与上述应激综合征相似的反应经过,此时引起神经内分泌反应。主要如下。

交感神经-肾上腺髓质反应 当动物受到威胁时所出现的交感神经兴奋,儿茶酚胺分泌增加,以致血压、血糖升高,血凝加速等变化,具有维持内环境相对稳定的意义。

不同应激原引起交感神经兴奋时,不同器官的反应程度有所不同。如低血压引起肾交感神经兴奋的程度比胃交感神经兴奋的强得多;缺氧引起的肾和胃交感神经兴奋程度相似;而低血糖只引起肾上腺交感神经的兴奋。

交感神经-肾上腺髓质反应的持续时间,取决于应激原的强度和作用时间。如运动引起的应激反应,在运动停止1h后,血中儿茶酚胺浓度恢复正常,但大面积烧伤引起的应激反应,血中儿茶酚胺浓度在烧伤后8h可达正常值3—5倍,历时1—2周。

应激一般以交感神经的兴奋占优势,但有时也可以副交感神经的兴奋占优势。例如突然的情绪刺激,有时可不引起心跳加快和血压升高,而却引起心跳减慢和血压下降。动物实验也证实,捆绑和电刺激有时引起心跳减慢、血压下降,甚至死亡。

下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质的应答反应 机体受应激原刺激后,下丘脑分泌促皮质素释放激素(CRH),垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),肾上腺皮质分泌糖皮质激素(GC)都增加,实验研究以及临床上已以此作为判断机体是否处于应激状态及其应激反应强度的一个指标。这是因为:①GC 能维持循环系统对儿茶酚胺的正常反应性,直接观察大鼠微循环,可见去肾上腺大鼠的血管张力低下,缺乏自发性的血管运动,发生不可逆的淤血和出血,使局部对去甲肾上腺素的血管收缩反应减弱,甚至失去反应。去肾上腺动物在应激时容易发生循环衰竭。②GC 能促进蛋白

质分解，抑制蛋白质合成，促进糖的异生。对儿茶酚胺、胰高血糖素和生长激素的脂肪动员、糖原分解起"允许作用"。

应激反应时，肾上腺分泌的盐皮质激素也常增多。如外科手术、烧伤后，病人血浆中醛固酮浓度往往升高。在情绪紧张，烧伤等应激反应时，血浆中肾素、血管紧张素Ⅰ和Ⅱ的浓度也常升高。但肾素和醛固酮的变化有时并不平行，因为ACTH分泌增加也可刺激醛固酮的分泌。

其他内分泌反应 ①应激常引起胰高血糖素分泌增加。大鼠和狗于剧烈运动后，血中胰高血糖素的浓度可增加6倍，手术后病人血浆胰高血糖素浓度的升高可持续数日至1周。烧伤病人血浆胰高血糖素浓度的升高和病情的严重程度呈平行关系。应激引起胰高血糖素分泌增加的机制可能与交感神经兴奋，血中儿茶酚胺浓度升高有关。②应激时，血浆胰岛素含量可偏高、偏低或正常，但糖耐量试验发现应激反应时胰岛B细胞对高血糖的反应受到抑制。烧伤病人于静脉注射葡萄糖后，尽管血糖显著升高，但血浆胰岛素含量升高缓慢而且不显著。这种现象的发生，是由于交感神经兴奋，血浆中儿茶酚胺升高，抑制了胰岛素的分泌。③应激还可引起血浆生长激素浓度升高，其机制尚不清楚。④外科手术后血浆催乳素浓度明显升高，女性比男性更为明显。催乳素的升高可引起水、钠在体内潴留。⑤情绪紧张、运动、手术、胃肠道牵拉、呕吐、缺氧、烧伤等都可引起抗利尿激素(ADH)分泌释放增加。但有些应激原引起的应激反应并不伴有ADH分泌增加，例如吸人乙醚或加速度运动引起的应激反应，动物血中ADH含量反而降低。⑥应激时β内啡肽释放增加，其血浆浓度可增加5—6倍。β促脂解素是β内啡肽的前体，应激时释放也增加。⑦严重的应激反应可引起促胃液素的分泌增加，如大面积烧伤病人血中促胃液素可达正常人的4—5倍。⑧应激反应时，作为儿茶酚胺和许多肽类激素的第二信使的环腺苷酸(cAMP)在血浆中的浓度升高。手术病人血中cAMP与皮质醇含量的升高呈平行关系。

应激时机体代谢变化 应激反应时，机体代谢变化的基本特点是能源物质分解增加和合成减少，外周组织利用葡萄糖受抑制。由于这些变化，保证了机体特别是大脑在紧急情况下有足够的能量供应。

代谢率的变化 严重的应激反应时，在警觉反应期和衰竭期，代谢率降低，耗氧量减少，体温下降。耗氧量减少的程度和组织对葡萄糖利用减少的程度大致平行。在抵抗期，代谢率升高，体温正常或升高。代谢率升高在外科手术约达10%，多发性骨折约达25%，严重感染约达40%，大面积烧伤约达50%—100%。

血糖变化 在警觉反应期，血糖显著升高(应激性高血糖)，可出现糖尿(应激性糖尿)。这是由于肝糖原分解增加和组织细胞对葡萄糖的利用障碍。开始时肝糖原及肌糖原减少，随后由于糖的异生作用加强而得到补充。此外，由于细胞的氧化功能障碍，可出现高乳酸血症，血中乳酸/丙酮酸比值增加。在抵抗期，随着神经内分泌反应的减弱，上述糖代谢变化减轻。在衰竭期，其变化与警觉反应期相似。

脂肪代谢变化 应激反应时脂肪的动员和利用增加，血中游离脂肪酸升高。在严重的应激反应时，脂肪动员持续增加，成为供应能量的主要物质。严重外伤病人，75%—95%能量的消耗来自脂肪的氧化，由于脂肪分解增加，血中酮体浓度增高。

蛋白质代谢 应激引起蛋白质特别是骨骼肌的蛋白质和血浆白蛋白分解增加，血中氨基酸特别是丙氨酸浓度增加，尿氮排出增加，出现负氮平衡。在手术、创伤、感染、心肌梗死等急性应激时，血中C－反应蛋白、血浆蛋白聚糖、补体、铜蓝蛋白和纤维蛋白原等增加，而白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白等则降低，这是一种非特异性反应，称为急性期反应，增加的血浆蛋白统称为急性期反应物，一般认为是肝脏合成增加的结果。急性期反应物中变化最明显，最具有特征性的是C－反应蛋白，它可能在调节炎症和免疫反应中具有重要作用。

水盐代谢变化 应激时由于ADH和醛固酮分泌增加，水、钠排出减少，这时如输液过多或过快，可发生稀释性低钠血症。在警觉反应期和衰竭期，由于细胞氧化功能障碍，钠－钾泵的功能减弱，也可引起低钠低氯血症。细胞内外的钠、钾离子的浓度差减小及细胞内水肿，导致细胞功能降低，肾功能降低时还可发生高钾血症。

应激时各系统功能变化 应激反应时机体各系统的功能均可发生改变。

循环系统 应激反应时的交感－肾上腺髓质反应使心跳加快，心脏收缩力加强以及外周小血管收缩等。血管紧张素Ⅱ对外周小血管有很强的收缩作用，可使血压升高；如果血管加压素浓度显著升高，也有升压作用。由于这些神经－体液作用所导致的外周血管阻力增加，有利于维持或增加心、脑及运动时骨骼肌的血液供应，但如果血管收缩过分强烈，持续时间过久，则可引起微循环缺血和细胞缺氧。

血液系统 (1)白细胞变化：交感神经兴奋和GC分泌增加促使骨髓释放中性粒细胞。GC还可促使嗜酸粒细胞和淋巴细胞离开血管滞留于组织和淋巴器官，并引起淋巴细胞溶解。因此，应激时外周血液中的中性粒细胞增加，嗜酸粒细胞和淋巴细胞减少。

(2)血液凝固与纤溶：应激时血液凝固性增强，这有利于止血，但又可促使血管内，特别是微血管内血栓形成，引起组织坏死。剧烈运动、电休克、腹腔手术、外伤等应激时，血浆纤溶酶活性迅速升高，这是由于血管

内皮细胞内有纤溶酶原激活物，儿茶酚胺可促使血管内皮细胞释放纤溶酶原激活物入血，将纤溶酶原激活成纤溶酶的缘故。手术、外伤等应激时，血液凝固性升高和血液纤溶酶活性增强，一般仅持续数小时。

神经系统 应激时高级神经活动也发生改变。许多激素具有兴奋中枢的作用，如 ACTH 可直接(不通过肾上腺皮质)促进大鼠的条件性逃避反射的建立，并推迟此反应的消退。加压素也具有相同的作用。此外，急性应激时尚具有镇痛作用。电刺激大鼠足部，或让大鼠在 2℃的冷水中游泳时，都可引起其皮肤痛阈的升高。

免疫功能 应激时主要表现为细胞免疫功能降低，单核吞噬系统的吞噬功能降低。这些变化是 GC 分泌增加的结果，与生长激素、盐皮质激素可能也有一定关系。GC 对免疫功能和炎症反应的主要作用有：①使血中的淋巴细胞(特别是 T 淋巴细胞)进入淋巴器官。②抑制淋巴细胞的 RNA、DNA 和蛋白质的合成，抑制淋巴细胞的分裂，引起淋巴细胞溶解。③抑制毛细血管壁的通透性升高以及胶原纤维和毛细血管增生。④抑制中性粒细胞向炎性灶游出和炎症细胞浸润。⑤抑制炎性灶白细胞产生和释放内源性致热原。

应激性疾病 或称适应性疾病，是以应激反应引起的损害为主要特点的疾病。过去曾错误地将许多疾病列为适应性疾病。现认为真正的应激病或适应性疾病，只有休克、应激性溃疡等少数几种。

应激性溃疡 严重的应激反应中所发生的急性胃、十二指肠粘膜溃疡是许多严重疾病时常见的一种并发症。病前无慢性溃疡的典型临床症状，常因突然发生上消化道出血，而于胃镜检查时发现。溃疡好发于胃，其次是十二指肠，偶尔也可发生于食管下端。常见的病因有剧烈的精神创伤、中枢神经系统疾病、败血症、外伤、烧伤、大手术、休克，以及心、肺、肝、肾功能衰竭和其他严重疾病。总之，任何伴有严重而持久应激状态的疾病，均可引起应激性溃疡。其发生机制与下列因素有关：①严重、持续的应激反应引起交感神经强烈兴奋，血中儿茶酚胺水平升高，使胃肠道血管收缩，微循环缺血、淤血、水肿和出血，胃肠粘膜上皮细胞坏死。②糖皮质激素分泌增多，一方面促进促胃液素反应，使胃腺壁细胞分泌大量盐酸，胃液[H^+]升高。另一方面抑制胃粘膜分泌粘液，降低胃粘膜的屏障功能。此外，糖皮质激素还抑制蛋白质的合成，这样可影响胃肠道上皮细胞的更新速度减慢，亦可使胃肠道粘膜的屏障功能降低。③近年发现胃粘膜合成和释放的 PGE_2 对胃粘膜有保护作用。应激时胃的内源性 PGE 减少和应激性胃粘膜病变的发生之间可能有关。

应激性心功能障碍 强烈的情绪刺激可引起心律失常，常见的是心动过速，有时也可以引起心动过缓，甚至心脏停搏。动物长期神经紧张能引起高血压和心肌坏死。其机制可能为：①大脑皮质和皮质下对心脏的影响。实验证明，电刺激动物的大脑皮质和皮质下的一定部位，如扣带回，可引起血压的变化和心律失常。如室上性和室性过早搏动。②交感神经兴奋，心肌内儿茶酚胺含量升高，心肌耗氧量增加，引起心肌相对缺氧甚至发生坏死。给大鼠过冷、过热、捆绑、强迫运动、外伤等刺激，均可引起左心室内膜下出血和散在性坏死灶。交感神经阻断剂可阻止这类病变的发生。③应激时盐皮质激素分泌增加，钾的排出增加，可引起心肌细胞内缺钾，使心肌坏死。给上述应激大鼠以抗盐皮质激素药物(如螺旋内酯)可防止心肌坏死；反之，给大鼠注射脱氧皮质酮(DOC)和 GC，饮盐水，即使不给其他应激原的刺激，动物也可发生心肌坏死。④应激时心肌小血管内可有血小板聚集的出现。给狗静脉注射儿茶酚胺，或给小鼠冷、热或电刺激以引起应激反应，然后将动物杀死，电镜观察可见有些毛细血管被血小板聚集物所阻塞。

其他疾病 如原发性高血压病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、消化性溃疡、某些神经性疾病等，其发病机制比较复杂，迄今尚未完全阐明；但大量的临床实践提示，其发病与机体长期处于紧张状态有密切关系。在人类，工作过度紧张，生活贫困，失业威胁等造成的长期紧张，可成为疾病的原因。因此，应激不仅是生物学和医学上的问题，也是一个社会问题。

免　　疫

免疫

免疫(immunity)是指机体识别自己、排除非己，以维持机体内环境相对稳定的一种生理功能。免疫与机体其他生理功能的区别，在于其作用的对象是具有抗原性异物，或其本身无抗原性，但在体内与组织结合后成为有抗原性的物质。

免疫的类型

正常与异常免疫反应 正常免疫反应是一种生理性反应，能提高机体抗病能力，抗御病原体的侵袭，发挥自身稳定和免疫监视作用。异常免疫反应是一种病理性免疫反应，免疫反应出现过高或过低。过高反应表现为变态反应和自身免疫性疾病，过低反应表现为反覆感染和易患肿瘤。

非特异性与特异性免疫反应 非特异性免疫反应系由遗传而来，当机体受到各种抗原物质刺激时，会产生相同的反应，以识别及排斥异物。非特异性免疫反应为机体免疫反应的基础，在此基础上而有特异性免疫反应。特异性免疫反应系由后天获得，是机体在生活过程中，反覆与抗原物质相互作用或通过人工预防接种而建立起来，具有个体特征，针对性强，可专一性地对某种抗原物质起反应。

细胞免疫与体液免疫反应 两者是构成特异性免疫反应的两个组成部分。细胞免疫反应指致敏淋巴细胞(来自T淋巴细胞)与其相应抗原作用所产生的特异性免疫反应。体液免疫反应指抗体(来自B淋巴细胞)与其相应抗原作用所产生的特异性免疫反应。

主动免疫与被动免疫反应 主动免疫反应为机体免疫系统对抗原刺激产生的直接免疫反应。被动免疫反应指由外界输入免疫活性细胞或免疫球蛋白或抗体，以提高接受输入机体的免疫力，此又称为继承性免疫(adoptive immunity)。

免疫反应形成过程 机体在抗原物质刺激下，形成特异性免疫的过程大体上可分为下列三个阶段：

(1) 致敏阶段(加工处理阶段)：当抗原初次进入体内时，首先被巨噬细胞等吞噬，将抗原物质消化降解而保留其抗原决定簇(特异性抗原成分)，后者与巨噬细胞的 RNA 结合，形成抗原 - RNA 复合物(抗原信息)，再传递给免疫活性细胞，启动免疫反应。

(2) 反应阶段(淋巴细胞分化增殖阶段)：免疫活性细胞在受到抗原信息刺激后，发生母细胞化，进而大量增殖。由于抗原性质的不同，有的刺激T淋巴细胞分化成致敏淋巴细胞，有的刺激B淋巴细胞分化成浆细胞，在分化过程中，有一小部分分化成具有记忆功能的记忆细胞。

(3) 效应阶段(发生免疫反应阶段)：当致敏淋巴细胞再次受到相应抗原刺激后，能释出多种淋巴因子，产生细胞免疫反应。浆细胞可产生各种类型的免疫球蛋白，形成抗体，抗体与相应抗原作用，产生体液免疫反应。

免疫的生物学意义 正常的免疫功能包括防御传染、自身稳定和免疫监视三大基本功能。防御传染功能为抗御病原体的侵袭；自身稳定功能为清除体内衰老或已损伤的细胞；免疫监视为清除体内突变细胞。免疫反应本质上是机体的一种自卫反应。当外来抗原物质侵入机体后，机体为了维护内环境的稳定而发生一系列变化，变化结果是将抗原物质排除，使机体内环境稳定得以恢复。机体能识别自己和非己的功能是保障机体生存的必要条件之一。在一定条件下，当免疫功能失调，出现过高或过低反应时，就会引起机体生理功能紊乱和(或)组织损害。

近代免疫学的一些进展 (1) 从研究抗传染性免疫发展到也研究免疫性疾病：长期以来一直认为免疫就是抗御感染。对机体总是有利的。随着研究的深入，发现过去许多原因不明的疾病，其发生与异常免疫有关。

(2) 从重视体液免疫发展到也重视细胞免疫：过去强调有了抗体就有了免疫，体液免疫主宰机体免疫力。由于淋巴细胞功能的发现，使人们认识到细胞免疫在机体免疫力中也起重要作用，且它与体液免疫相互之间相辅相成。

(3) 从重视特异性免疫发展到也重视非特异性免疫：近年来发现单核 - 吞噬细胞系统中巨噬细胞的作用不仅为单纯吞噬作用，它在加工、呈递抗原及激发特异性免疫反应上起重要作用。过去认为补体是血清中一种非特异性免疫的体液因子，现已了解到它还参与各种免疫反应，包括正常免疫反应和异常免疫反应。

近30年来，免疫学研究取得了很大的进展，对免疫发生的分子机制的研究，对免疫活性细胞受体结构和分泌因子的研究、对免疫球蛋白结构及生物合成的研究，以及免疫反应基因调控的研究，有助于阐明变态反应和自身免疫发生机制，并对移植免疫、肿瘤免疫等现代医学重大问题的解决提供了新的方法和新的途径。

免疫系统

免疫系统(immune system)是生物，特别是脊椎动物和人类所具有的防御机构，它由具有免疫功能的器官、组织、细胞、免疫效应及有关的基因等所组成，可以保护机体防御病原体、有害异物以及癌细胞等致病因子的侵害。免疫系统的功能是由生物长期进化和适应而发展生成的。其主要功能是当这些因子侵入后，机体内能发生一系列反应，使机体能再度趋于平衡、稳定，保持体内的稳定状态。

免疫系统包括免疫器官、免疫细胞(其中包括免疫活性细胞如T淋巴细胞和B淋巴细胞,以及参与免疫应答的其他细胞如巨噬细胞、粒细胞、自然杀伤细胞等)、免疫分子(如抗体、补体、免疫调节因子,以及一些"传达"分子等)。它们广泛分布于全身各个部位,在体内循环,不断产生和更新,完成各种免疫功能。免疫细胞和免疫分子之间相互作用,共同维持体内的生理稳定。

免疫系统具有高度的识别能力,能识别自身或异体抗原物质,对自身抗原不起反应而对外来异体抗原产生免疫应答,故能精确地识别非己物质,排斥异物、并能接受、传递、储存和记忆免疫信息。所以免疫系统在体内的功能和作用在多方面与内分泌系统或神经系统相似。

免疫系统的基本功能 (1) 免疫防御:是针对外来抗原(如微生物或其产物)的一种免疫保护作用或称为抗感染免疫。如免疫应答表现过于强烈,则在清除抗原的同时,也会造成组织损伤,其结果是发生变态反应。另一方面,如表现过低或缺如,则表现为免疫缺陷症。

(2) 免疫自稳:是免疫系统内部自控调节机制,据此以维持免疫功能在正常生理范围内的相对稳定性。这一机制涉及机体的正常降解及分解破损的细胞成分,诸如红细胞或白细胞。这些功能可在正常生活期内受损或在受损伤后被破坏。如果机体的免疫自稳功能受损,则可把自身的组织抗原误认为非己物质而产生异常的免疫应答,而发生自身免疫性疾病。

(3) 免疫监视:体内有控制体细胞发生突变成为肿瘤细胞的机制,主要由体内细胞免疫应答来完成。如其失调,就有诱发肿瘤的可能。

免疫器官 主要组成是淋巴组织,亦称淋巴器官。其主要功能是形成淋巴细胞、滤过淋巴液和血液,以及参与免疫应答。根据发生与作用,免疫器官可分为两类:①中枢免疫器官:包括胸腺、骨髓以及禽类中的腔上囊(又称法氏囊,bursa of Fabricius)。这些器官在个体发育的早期形成,是造血干细胞发育分化成为免疫活性细胞的场所。免疫活性细胞在此增殖分化不需有抗原的刺激,分化成熟后即输入外周免疫器官。②外周免疫器官:发生较迟,其中淋巴细胞最初是由中枢免疫器官迁来,多依赖抗原的刺激,细胞增殖,然后执行各种免疫功能。外周免疫器官包括淋巴结、脾脏、淋巴小结以及全身弥散的淋巴组织。

免疫细胞 参与免疫应答或与免疫应答形成有关的细胞统称为免疫细胞。按其作用不同分为三类:①淋巴细胞:包括能特异地识别抗原、增殖分化、产生效应作用的免疫活性细胞以及具有特殊杀伤靶细胞作用的自然杀伤(NK)细胞和杀伤(K)细胞。②单核-巨噬细胞:包括血液中单核细胞和组织中巨噬细胞,组成单核-吞噬细胞系统。③树突细胞:这类细胞胞质形成许多树枝状突起,抗原进入淋巴结内的早期即被其捕获,结合于其细胞膜上,并递交给淋巴细胞,在抗原呈递上起重要作用。此外,其他细胞如中性粒细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和肥大细胞等也参与免疫应答。如在寄生虫感染和Ⅰ型变态反应中常见嗜酸粒细胞数目增高,是在反应过程中起调节因素的作用。又如嗜碱粒细胞和肥大细胞表面的IgE-Fc受体与IgE抗体结合,造成机体致敏状态,再次接触抗原时,可导致这种细胞胞质内颗粒的排出,释放各种介质,引起Ⅰ型变态反应。

免疫分子 是指一类与免疫应答的产生、调节以及免疫效应的表现有关或起主要作用的多肽或糖蛋白分子。其中免疫球蛋白即抗体;补体系统则是正常体液中的非特异性免疫分子,与细胞免疫效应有关;细胞因子则是一些具有免疫调节功能和促进细胞生长的多肽物质;粘附分子与免疫细胞间的相互作用、免疫细胞与内皮细胞的结合有关。

中枢免疫器官

中枢免疫器官(central immune organ)亦称中枢淋巴器官,是免疫细胞成熟分化的场所,是使机体实现免疫应答功能的器官。因为它们在免疫应答形成中处于第一位的作用,故也称为一级免疫器官或一级淋巴器官。中枢免疫器官在胚胎的早期发生,是造血干细胞增殖发育分化成为免疫活性细胞的场所,即在胸腺中分化成T淋巴细胞;在骨髓(在鸟类为腔上囊)中分化成B淋巴细胞。在分化成熟过程中不需要有抗原的刺激。中枢免疫器官发育完好,结构和功能完整,是保证机体免疫系统功能正常的先决条件,否则将严重影响免疫应答的发生,或出现类型不同,程度不等的免疫缺陷症。

胸腺 胸腺位于胸腔前纵隔。胸腺原基主要由胚胎期第3对咽囊腹侧的内胚层细胞生长分化而成。胸腺有明显的年龄性变化,新生儿胸腺重约20g,青春期为40g左右,以后随年龄增加胸腺逐渐萎缩,至老年时已减至10g左右。在某些急性病、肿瘤、严重营养不良、受大剂量放射线照射时,会发生急性胸腺退化,病愈或影响因素消除后,又能较快恢复。

胸腺是培育T淋巴细胞的中枢淋巴器官,淋巴干细胞迁入胸腺后,受激素及所在微环境的影响,分裂分化形成具有不同功能和不同特异性的处女型T淋巴细胞,不断输向周围淋巴器官及淋巴组织。

胸腺的结构 胸腺表面有薄层结缔组织构成的被膜。被膜结缔组织伸入胸腺实质,将胸腺分隔成许多小叶,每一小叶又可分为位于周边的皮质和位于中央的髓质。皮质的淋巴细胞密集,染色较深,髓质着色较

浅。由于小叶间隔不完整,小叶的髓质可相互连接。

(1) 皮质:由内胚层细胞分化而来的上皮性网状细胞构成支架,其间分布着密集的淋巴细胞和巨噬细胞等。

皮质的上皮状细胞形态多样,在被膜下、小叶间隔及血管周围的上皮性网状细胞呈扁平状,形成连续的一层,上皮与结缔组织间有基膜。皮质中央处的上皮性网状细胞呈星形,突起有分支,胞质内含有大泡和一些中间丝束及微丝束,泡内含分泌物,相邻细胞的突起以桥粒相连,形成海绵状多孔隙结构,孔隙内充满淋巴细胞和巨噬细胞等。电镜下,上皮性网状细胞有明暗两种,明细胞较多,体积较大,核卵圆形,异染色质较细小,胞质的电子密度较低。暗细胞的核形态不规则,异染色质较粗大,胞质内粗面内质网及高尔基体较发达,胞质电子密度较高,且常见突起内嵌有胶原原纤维小束,可见此型上皮性网状细胞能分泌基质及纤维。胸腺皮质还可见一种胞体很大、胞质内含有数个或数十个胸腺细胞的上皮性网状细胞,称为哺育细胞(nurse cell),据认为哺育细胞是胸腺内胸腺细胞分裂分化的一种特殊微环境,主要与T淋巴细胞的分化成熟有关。上皮性网状细胞的功能主要是分泌胸腺激素,构成特定微环境,诱导干细胞分裂分化形成各种T细胞,并获得识别机体自身抗原及外来抗原的能力。

胸腺内的淋巴细胞又称胸腺细胞,由骨髓迁入胸腺的淋巴干细胞增殖分化而来。被膜下及小叶间隔的淋巴细胞较大而幼稚,约占全部胸腺细胞的1%—5%,它们能快速分裂与分化,并逐渐向深部移动。近髓质处的淋巴细胞较小,且较为成熟。胸腺皮质内还分布有巨噬细胞,尤以皮质近髓质处为多。巨噬细胞能吞噬入侵的抗原,并能分泌白细胞介素1(IL-1),参与组成胸腺内的微环境,以调节胸腺细胞的分裂与分化。另外,在小叶间隔附近,血管周围,还偶见少量肥大细胞和嗜酸粒细胞。

(2) 髓质:含有较多的上皮性网状细胞。胸腺细胞分布较稀疏,约占胸腺细胞总数的15%。

髓质的上皮性网状细胞也有明暗之分,有的髓质上皮细胞呈球状或多边形,胞质丰富。特别在髓质可见由多层扁平上皮性网状细胞围成的胸腺小体,即哈塞尔小体(Hassall's corpuscles),呈椭圆形或不规则形。直径为30—150μm。其外层细胞较幼稚,核清晰,近内层上皮细胞逐渐角化,核变为不明显,胞质内出现嗜酸性物质,常崩解为碎屑,有的出现钙化,还可见有巨噬细胞和嗜酸粒细胞浸润。胸腺小体的功能尚不清楚,已发现无胸腺小体的胸腺不能培育出功能完善的T淋巴细胞。

髓质的胸腺细胞大部分是分化成熟的处女型T细胞,它们从胸腺迁移到脾的边缘区及其他周围淋巴器官的胸腺依赖区,成为具有免疫活性,即具有识别抗原和转化能力的成熟T细胞。

胸腺髓质内还可见交错突细胞(interdigitating cell),该细胞由骨髓单核样细胞发育而来,细胞核形态不规则,有数个凹陷,异染色质少,核仁不明显,胞质电子密度较低,细胞器不发达,从胞体发出的胞质突起紧贴周围的胸腺细胞。交错突细胞也参与胸腺内微环境,主要与培育辅助性T细胞有关。以免疫化学法检测,发现正常胸腺内含少量B细胞,以髓质为多。

(3) 胸腺的血液供应及血-胸腺屏障:甲状腺下动脉和胸内动脉的纵隔支及心包胸膜支从多处穿入被膜,进入胸腺小隔并分支形成毛细血管进入皮质,并入皮髓交界处毛细血管后微静脉。毛细血管后微静脉内衬立方形内皮细胞,该处是淋巴细胞进出胸腺的重要通道。髓质的毛细血管汇合成小静脉,经小叶间隔及被膜出胸腺。实验发现,血液内一些大分子物质如抗体、铁蛋白等均不能透过皮质毛细血管进入皮质,说明该处毛细血管及其周围结构具有屏障作用,称为血-胸腺屏障,其组成如下:①连续毛细血管的内皮细胞,细胞间有紧密连接。②内皮下有一层完整的基膜。③血管周间隙内含巨噬细胞。④连续的上皮性网状细胞基膜。⑤连续的上皮性网状细胞。血-胸腺屏障有效地阻止了一般抗原物质的通过,在维持胸腺皮质内环境稳定上起一定作用。

(4) 胸腺内的神经分布:胸腺实质有去甲肾上腺素能神经纤维及胆碱能神经纤维分布。去甲肾上腺素能神经纤维随血管进入胸腺,从被膜或小叶间隔穿入胸腺皮质,或从皮髓质交界处伸向皮质。电镜下见纤维有串珠状膨大外观,在膨大处可见许多含去甲肾上腺素的突触小泡。神经递质的释放不仅能控制血管的舒缩,还可影响邻近胸腺细胞和上皮性网状细胞的功能活动。胆碱能神经末梢主要分布在髓质和皮髓交界处。胸腺细胞表面存在这些神经递质的受体。一般认为肾上腺素能神经对胸腺细胞的活性有抑制作用,而胆碱能神经可能具有兴奋作用。

胸腺的功能　胸腺是T细胞分化成熟的场所,这一功能可从摘除胸腺的幼鼠和先天性胸腺发育不全患儿中观察得到证实。主要表现为:①周围血液中淋巴细胞数量减少。②周围免疫器官中胸腺依赖区如淋巴结皮质深层、脾脏动脉周围淋巴细胞鞘等处退化萎缩,缺乏淋巴细胞。③机体细胞免疫功能受损,对细胞内寄生微生物感染的易感性增高。胸腺能影响周围免疫器官的发生,后者的发育成熟又必须依赖于胸腺的存在。以上表现只见于新生小鼠摘除胸腺后,在成年期进行胸腺摘除则不明显。这是因为T细胞的分化发育主要在胚胎期和新生期,以后继续发展,成年期分化成熟的淋巴细胞已遍布全身,有的能长期存在,故此时摘除胸腺的影响不大。

胸腺诱发T淋巴细胞分化成熟的机制尚不十分清

楚。可能是通过胸腺因子和胸腺微环境的作用。胸腺上皮性网状细胞有分泌胸腺因子的能力，已知多种胸腺因子如胸腺素、胸腺生成素Ⅰ、Ⅱ以及胸腺体液因子等，对T淋巴细胞的发生成熟都有重要作用。并能使失去的细胞免疫功能部分地重建，使未成熟胸腺淋巴细胞转变为有免疫活性的T细胞。胸腺微环境包括淋巴细胞、上皮性网状细胞与环境中各种体液成分或因子的直接接触等。

腔上囊 又称法氏囊，是鸟类泄殖腔背侧的一个盲囊状结构。腔上囊囊壁由粘膜、肌层和浆膜组成，粘膜向内凹陷形成9—12条纵行皱襞，其表面被以单层柱状上皮。固有膜内充满淋巴上皮小结。后者分中央髓质与周围皮质。髓质内淋巴细胞较大而幼稚，它分化为中、小淋巴细胞，移入皮质。

鸟类中，从骨髓来的B细胞在囊内受免疫因子和腔上囊中微环境的影响，成熟分化成为具有体液免疫功能的B细胞，再进入血流，分布和定居于周围免疫器官中的非胸腺依赖区，如淋巴结皮质中的淋巴小结、髓索及脾脏白髓中的淋巴小结和脾索等处。若在出生后摘除腔上囊，体液免疫出现缺陷，而细胞免疫无损，可见腔上囊是鸟类B淋巴细胞发育成熟的中枢免疫器官。人类及哺乳动物无腔上囊，其类似结构为骨髓。

骨髓 红骨髓是出生后最重要的造血器官，不但产生红细胞，也可产生各种粒细胞、单核－吞噬细胞以及淋巴细胞等。它还是各种血细胞的共同祖先——多能造血干细胞的所在器官。因此，可看作为中枢免疫器官。

红骨髓由造血组织和血窦组成。造血组织主要由网状结缔组织和造血组织组成。血窦形状不规则，腔大而迂曲，窦壁由有孔的内皮、基膜和周细胞组成。血窦之间充满造血组织。网状细胞和网状纤维构成造血组织的网架，网孔中充满不同发育阶段的各种血细胞，以及少量造血干细胞、巨噬细胞以及脂肪细胞等。血窦由动脉毛细血管分支而成，最后汇入骨髓的中央纵行静脉，并逐级汇合成较大的静脉，离开骨髓。

造血干细胞是生成各种血细胞的原始细胞，又称多能干细胞。造血干细胞在一定的微环境和某些因素的调节下，增殖分化为各类血细胞的祖细胞，称定向造血干细胞。定向造血干细胞是一种相当原始的具有增殖能力的细胞，只能向一个或几个血细胞系定向增殖分化，故也称定向干细胞。目前认为骨髓内各种细胞是血细胞发生的诱导微环境（hemopoiesis inducing microenvironment），可活化、诱导和调节造血干细胞的增殖和分化发育。骨髓中的细胞分化是连续进行的过程，且变动性大。定向造血干细胞可用体外培养的细胞集落法测定，在不同的集落刺激因子（colony stimulating factor, CSF）作用下，可分别出现不同的血细胞集落，目前已确认的有红细胞系定向造血干细胞，在促红细胞生成素作用下形成红细胞集落，中性粒细胞－巨噬细胞系定向造血干细胞，在粒细胞生成素作用下形成粒细胞、巨噬细胞的集落。巨核细胞系定向造血干细胞在血小板生成素作用下形成巨核细胞集落。

骨髓中淋巴细胞的分化首先由多能干细胞分化成淋巴干细胞，以后的分化则有两个途径：一些淋巴细胞进入胸腺，在胸腺内被诱导进一步分化成为成熟的T细胞。另外一些淋巴细胞则通过其他中枢免疫器官的作用，进一步分化成为成熟的B细胞。鸟类中这种器官已证实为腔上囊或法氏囊；人类和哺乳类动物虽无腔上囊，但也有相同功能的器官存在，它就是骨髓本身。

外周免疫器官

外周免疫器官（peripheral immune organs）亦称周围淋巴器官，它们既是成熟免疫活性细胞（T淋巴细胞、B淋巴细胞）定居的场所，又是这些细胞在抗原激活下发生增殖分化、实现免疫应答的部位。由于这些免疫器官广泛分布于全身，其中的免疫细胞来自中枢免疫器官，在抗原激活后才能增殖，实现免疫应答，故称之为外周免疫器官，以别于中枢免疫器官。因在免疫应答中处于第二位的地位，也可称为二级免疫器官或二级淋巴器官。外周免疫器官在胚胎内的发育过程较中枢免疫器官要迟，其中的淋巴细胞来自中枢免疫器官，并定居于外周免疫器官的特定部位。这种有选择性定居的特性，与淋巴细胞表面受体和毛细血管后微静脉壁内皮细胞的结合分子有关。

淋巴结 主要由淋巴组织组成，沿淋巴管分布于全身各处。淋巴结表面有薄层致密结缔组织被膜，有数条输入淋巴管穿过被膜进入被膜下淋巴窦。淋巴结另一侧的凹陷处有较多结缔组织伸入，并有神经、血管的输出和淋巴管出入，此区称为门部。被膜与门部的结缔组织伸入淋巴结实质，相互连接成小梁，构成淋巴结的粗支架，后者充满由网状组织形成的细支架，淋巴结的实质可分为周边的皮质和深部的髓质。

皮质 位于被膜下方，由浅层皮质、副皮质区及皮质淋巴窦构成。

（1）浅层皮质：为紧靠被膜的淋巴组织，主要含有B细胞，分为淋巴小结和小结周围的弥散淋巴组织。当受抗原刺激时，淋巴小结增大，细胞增多，此层亦增厚；抗原消除后，淋巴小结可消散。功能活跃的淋巴小结有明显的生发中心，生发中心分为深部的暗区和浅部的明区，在其顶部及周边有密集的小淋巴细胞构成的新月形帽，又称小结帽。在生发中心内有一种滤泡树突细胞，它能聚集抗原，促进B细胞增殖与分化。小结之间的弥散淋巴组织含大量处女型淋巴细胞，是淋巴结最先受抗原刺激的部位，并可诱发增生形成新的

淋巴小结。

(2) 副皮质区:位于皮质深部,为弥散淋巴组织,主要由T细胞组成。该区为胸腺依赖区,新生鼠切除胸腺后此区T细胞极少。当细胞免疫功能活跃时,该区增厚,细胞分裂增殖。副皮质区常见毛细血管后微静脉,内皮为矮立方形,可见淋巴细胞穿越,故为淋巴细胞进出的通道。淋巴细胞可经淋巴管入血后,再通过毛细血管后微静脉回到淋巴组织或淋巴器官。从而从一处迁到另一处,周而复始不断循环,即淋巴细胞的再循环。淋巴细胞再循环不仅可提高它们识别抗原的机遇,并能沟通信息,提高整个免疫系统的免疫效能。

(3) 皮质淋巴窦:包括被膜下淋巴窦、小梁周窦和窄通道。被膜下淋巴窦可经穿越皮质的窄通道与髓窦相连,它是包绕整个淋巴结的扁形囊腔,窦壁内皮薄而连续,外有薄层基板、少量网状纤维和一层扁平的网状细胞。窦内有少量星形网状细胞形成的支架,其上附有巨噬细胞,由此可减缓淋巴流动,有利于巨噬细胞吞噬异物和处理抗原。当大量抗原进入时,巨噬细胞大量增加,淋巴液流动更缓慢。

髓质 位于淋巴结深部,由髓索和髓窦组成。髓索是由弥散的淋巴组织形成的索状结构,主要有B细胞、巨噬细胞和浆细胞。体液免疫增强时,浆细胞可大量增加。髓窦的结构与皮质相似,但网状细胞及巨噬细胞更多,有利于滤过淋巴液。

淋巴结的淋巴通路 数条输入淋巴管穿越被膜通入被膜下淋巴窦,经穿越皮质的窄通道和小梁周窦流入髓窦,再汇成1—2条输出淋巴管由门部出淋巴结。淋巴液经过这一通路后,99%的抗原物质均被清除,淋巴细胞和抗体大量增多。

脾脏 脾是人体最大的淋巴器官,主要由淋巴组织和丰富的血窦组成,位于血液循环的通路上,有滤过血液,产生免疫应答的重要功能。

脾发生于人胚第5周,起初为胃背系膜上增厚的间充质,为脾内结缔组织和网状组织原基,脾血管的分支分布其中。第9周干细胞经血循环迁入,分化增殖形成血液内各种有形成分,所以它是胚胎早期的造血器官。至胚胎第5个月,脾的造血功能渐被骨髓所替代,许多淋巴细胞进入小动脉周围的结缔组织中,脾由一髓样器官逐渐变为一淋巴器官。出生后它已不再造血,但仍保留部分造血干细胞,在一定条件下,如某些疾病时,可恢复造血功能,称髓外造血。

脾表面包裹被膜,由致密结缔组织和少许平滑肌组成,被膜外还覆盖浆膜。脾的一侧有一凹陷,即门部,有血管及神经由此进出,亦有输出淋巴管通过脾门。输入淋巴管在小梁内基本上与小梁动脉伴行,亦进入白髓中。被膜从四周向脾实质内形成许多粗细不等的索条状小梁,它们与门部伸人并分支的较粗的小梁相互连接,构成了一个支架,小梁内含有较多的平滑肌及弹性纤维,网状组织则充填于小梁间的脾实质内,淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞等则充填于网状组织的空隙内。脾的实质分白髓、边缘区和红髓三部分。

白髓 白髓在新鲜脾切面上为分散的灰白色小点。约占实质的20%。实际上,它是沿着中央动脉及其分支面分布,套在动脉外膜中的一层厚的淋巴组织。其中含有淋巴小结。套在中央动脉周围的弥散淋巴组织又称动脉周围淋巴鞘,相当于T淋巴细胞居留区,又叫脾的胸腺依赖区。淋巴小结的结构与淋巴结内的淋巴小结相同,属于B淋巴细胞居留区。当脾受抗原刺激引起免疫反应时,T、B淋巴细胞在各自居留区内大量增殖,动脉周围淋巴鞘增厚,淋巴小结增多增大,生发中心明显,随后红髓中浆细胞增多。老年时白髓随免疫功能下降而减少。

红髓 红髓在新鲜切面上呈暗红色,充满在小梁和白髓之间,占实质大部。红髓含丰富血窦,称脾窦,窦间为索条相互连成网的、由网状细胞及网状纤维构成的多孔支架,称为脾索。脾索内充满了各种血细胞、B淋巴细胞、浆细胞及巨噬细胞。由笔毛动脉末端进入脾索的血细胞大多可穿过脾窦的壁重入血流,但衰老和有缺陷的细胞及病原体、异物等则滞留于脾索,被巨噬细胞吞噬清除。红细胞解体时遗留的铁被转运至骨髓供作造血原料。脾窦是一种多孔血窦,宽约12—40μm,形状大小不规则,扩张时明显,收缩时在切片中难以分辨。窦壁内皮细胞呈长杆状(长约100μm),沿血窦长轴排列,内皮之间相距约0.5μm,有短突起相连,外方仅有一些环转围绕的网状纤维和不完整的基膜,因此形成一种栅栏状、多缝隙的窦壁。电镜下除一般结构外,内皮细胞内还可见与长轴平行排列的成束微丝,微丝的收缩可调节内皮细胞间隙的宽度。

边缘区 指白髓和红髓之间的移行区,宽约80—100μm,此区含淋巴细胞和红细胞较少,脾窦也小,称边缘窦,但巨噬细胞多。由白髓中央动脉分出的毛细血管开口于边缘窦或此区淋巴组织中,是首先接触抗原并发生免疫应答的重要场所。

脾动脉是腹腔动脉的一个分支,人脾门后进入小梁,称小梁动脉(直径0.2mm左右),小梁动脉进入白髓,称中央动脉(直径40—200μm),它发出小分支,营养白髓和白髓中淋巴小结。它们终止于边缘区并开放于其中。中央动脉主干穿过白髓后,突然分成几支血管,并靠在一起形似笔毛,故称笔毛动脉(直径12—40μm),进入红髓。笔毛动脉可继续分支,从结构上可区分为三段,即髓动脉,鞘动脉和毛细血管。髓动脉位于脾索中,似一般微动脉,中膜仅1—2层平滑肌。分支1—2次后即变为鞘动脉。此段血管内皮较高,内皮间有间隙,基膜不完整,外方有许多网状细胞及网状纤维围绕,形成一鞘,鞘内还常见巨噬细胞,当血液流经此段血管时,有些血细胞可经此段渗出至脾索中,最后

一段为毛细血管,仅由一层内皮细胞围成,开口于脾索组织间隙中。也有少数毛细血管直接开口于脾窦或髓静脉。血液由脾窦汇入髓静脉、小梁静脉,汇集于脾门部,形成脾静脉出脾。

脾的神经来自腹腔神经丛,几乎全是无髓纤维,伴随脾动脉入脾,并随血管分支而分支,可达中央动脉和笔毛动脉,末梢终止于血管和小梁平滑肌。已见许多神经纤维进入白髓和红髓,但是否在其内形成神经末梢,尚不清楚。

扁桃体 扁桃体是位于口腔和咽部呼吸道内几处较密集的淋巴组织,浅部紧贴上皮,深部包绕有结缔组织被膜。依其所在位置,可分为腭扁桃体、咽扁桃体和舌扁桃体。扁桃体为呼吸道的一道屏障结构,可产生淋巴细胞,在抗原刺激下分化为浆细胞并产生抗体。淋巴细胞和浆细胞常浸润上皮,并可穿越上皮沉积在咽部。

腭扁桃体 位于舌腭弓和咽腭弓之间,卵圆形,表面覆以复层扁平上皮,上皮凹陷形成隐窝约 10—20 个。上皮下及隐窝周围有许多淋巴小结,呈单层排列、常见生发中心,淋巴小结中主要为 B 细胞,弥散淋巴组织中为 T 细胞及浆细胞。在隐窝上皮中,常有淋巴细胞侵入,使淋巴组织与上皮分界不清。在深部有一层致密结缔组织被膜,此被膜在感染时有防止细菌扩散的作用。

咽扁桃体 位于鼻咽顶部和后壁交界处,表面覆以假复层纤毛柱状上皮,部分区域有复层扁平上皮,无隐窝,但有皱襞。咽扁桃体内有淋巴小结和弥散淋巴组织,其被膜较腭扁桃体为薄。

舌扁桃体 为数个位于舌根处的小结节状结构,表面被覆复层扁平上皮,隐窝较浅,淋巴小结较少。

其他淋巴样组织 在消化道和呼吸道粘膜和粘膜下层有许多分散的淋巴小结,由淋巴细胞、巨噬细胞及浆细胞组成,称为粘膜淋巴样组织。小肠的集合淋巴结(Peyer 结)、阑尾的孤立淋巴小结和弥散的淋巴组织均属于这类组织。其中的浆细胞能产生分泌型免疫球蛋白(IgA),是粘膜抗感染局部免疫的重要因素。淋巴细胞亦广泛分布于皮肤内,其中伴有皮肤树突细胞,如郎格汉斯细胞(Langerhans cell)。皮肤中这类组织称为皮肤相关淋巴样组织,在抗原呈递过程中起一定作用。

淋巴细胞

淋巴细胞(lymphocyte)占血液中白细胞总数的 20%—40%,细胞呈圆形或椭圆形,直径 6—20μm,细胞大小不等。根据细胞大小,通常将淋巴细胞分为小淋巴细胞(直径 6—8μm)、中淋巴细胞(直径 9—12μm)和大淋巴细胞(直径 13—20μm)。正常血液中只存在小淋巴细胞和中淋巴细胞,大淋巴细胞一般存在于淋巴结和脾的生发中心。血液中以小淋巴细胞为主,常规染色的血涂片中,细胞核呈圆形占整个细胞的 80%,一侧常有小凹陷,核染色质密集呈块状、着色深、胞质很少,染成蔚蓝色,在核周围呈一窄缘。胞质内含有少量嗜天青颗粒。中淋巴细胞和大淋巴细胞的胞质较多,核常呈椭圆形或肾形,染色质呈粗丝网状,并有较大块状。电镜下,淋巴细胞的胞质内有许多游离核糖体,其他细胞器均不甚发达。

以往曾认为大、中、小淋巴细胞仅表示细胞的不同分化程度,小淋巴细胞是终末细胞。但目前认为小淋巴细胞并非终末细胞,它在抗原刺激下可转变为幼稚淋巴细胞(返幼),然后进行增殖、分化。另外,淋巴细胞虽在形态上很相似,但根据其发生部位、表面标志、寿命长短及免疫功能的不同,至少可分为如下 4 类:①T 细胞:即胸腺依赖淋巴细胞(thymus dependent lymphocyte)。T 细胞在胸腺内发育。T 细胞占外周血中淋巴细胞总数的 75%左右。T 细胞参与细胞免疫。T 细胞还可分为若干亚群:辅助 T 细胞(helper T cell)、抑制 T 细胞(suppressor T cell)、细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cell)。②B 细胞:即骨髓依赖淋巴细胞(bone-marrow dependent lymphocyte)。B 细胞于人类在骨髓内发育,于鸟类则在腔上囊(cloacal bursa)发育。B 细胞占外周血中淋巴细胞总数的 10%—15%。B 细胞受抗原刺激后,增殖分化为浆细胞,浆细胞产生特异性抗体,参与体液免疫。③K 细胞:即杀伤细胞(killer lymphocyte),由骨髓中淋巴干细胞发生,占外周血淋巴细胞总数的 5%—7%。K 细胞表面有 Fc 受体,可借助抗体与靶细胞接触,杀伤靶细胞,故 K 细胞又称抗体依赖细胞毒细胞(ADCC)。④NK 细胞:即自然杀伤性淋巴细胞(natural killer lymphocyte)。NK 细胞产生于骨髓,外周血中约占淋巴细胞总数的 5%—7%。NK 细胞不需抗原刺激,也不依赖抗体,即可直接杀伤靶细胞,如某些肿瘤细胞和病毒感染的细胞。NK 细胞的形态特点为中淋巴细胞,细胞核呈肾形,一侧的胞质中含有许多粗大的嗜天青颗粒,故又称大颗粒淋巴细胞。

淋巴细胞中绝大部分是完成特异性免疫功能的细胞,因而又可称为免疫细胞。淋巴细胞一般可分为执行细胞免疫功能的 T 细胞和执行体液免疫功能的 B 细胞;另有很少非 T 非 B 细胞,其功能尚未阐明,可能其中有一些属于造血干细胞。通常在血液和淋巴中循环的主要是 T 细胞,B 细胞较少,它主要在淋巴结、脾脏及肠道淋巴组织等部位。T 细胞参与移植片对寄主的反应、延迟性过敏反应以及清除肿瘤组织等细胞免疫功能。当细菌等入侵时,T 细胞可产生一些引发炎症反应的因子,如转移抑制因子、细胞毒性因子等,并分裂增殖大量具有特异免疫功能的 T 细胞,也产生一部分"记忆"T 细胞,同时,T 细胞还可调节 B 细胞产生抗

体的功能。B细胞因细菌等入侵而激活后,也大量增殖、分化成为成熟的浆细胞,浆细胞能针对入侵的异物产生大量免疫球蛋白,即所谓抗体;同时B细胞在增殖时也产生一部分“记忆”细胞。这些具有特异性的T和B淋巴细胞的记忆细胞可以存活很长时间,在以后有同样的异物入侵时即能迅速增殖生成大量具有同样特性的T和B细胞。T细胞和B细胞的这些免疫功能发挥都有巨噬细胞参与。

T细胞

T细胞(T cell)是T淋巴细胞的简称,属于一种免疫活性细胞,是依赖胸腺的完整而得以发育成熟的淋巴细胞,又称胸腺依赖淋巴细胞,T代表胸腺(thymus)之意。T细胞来源于骨髓多能干细胞,其中的淋巴干细胞分化为前T细胞,前T细胞在胸腺内分化成为成熟的T细胞,经血流分布至周围免疫器官的胸腺依赖区内定居,并通过淋巴管、外周血和组织液进行再循环,发挥细胞免疫效应和免疫调节等功能。

T细胞在形态上属小淋巴细胞,圆或椭圆形,细胞核比例大,占细胞体积的绝大部分,核染色质致密,胞质极少,略嗜碱,含嗜天青颗粒。一般根据细胞表面具有独特的标记和抗原作为其鉴定依据,或以此来区别T细胞的亚群,或用来研究T细胞分化过程以及用以检测人体细胞免疫功能状态与疾病的关系。

T细胞表面的标记　包括表面抗原和表面受体,受体有接受、识别外来信息并由此触发各种免疫应答作用,其中绵羊红细胞受体可与绵羊红细胞形成玫瑰花样细胞集团,称为E-花环。临床常用以测定外周血T细胞的相对数量,作为检查细胞免疫的一种指标。T细胞上尚有有丝分裂原受体,有丝分裂原与之结合,能非特异性激活免疫活性细胞使其增殖、转化为淋巴母细胞。一些植物蛋白质或细菌毒素,如植物凝集素(PHA)、刀豆球蛋白A(Con-A)、美洲商陆有丝分裂原(PWM)等都能使T细胞发生转化。

T细胞表面的抗原识别受体,简称T细胞受体(TCR),过去曾称为IgT或IgX,认为属于免疫球蛋白,现已证实,T细胞受体为异二聚体蛋白质与T细胞上的分化抗原(CD3分子)结合构成复合体,能与抗原决定簇发生特异性结合,在细胞上的自身组织抗原(MHC Ⅰ类或Ⅱ类分子)的共同作用下,并有其他分化抗原分子(CD4或CD8)以及某些能促使淋巴细胞与其靶细胞相互作用的粘附分子(如淋巴细胞功能相关抗原-1,LFA-1)配合参与作用的情况下,诱发免疫应答的发生。

T细胞表面还有一些抗原随着T细胞的分化过程出现或发生某种变化,故称为T细胞分化抗原。不同的T细胞亚群分化抗原的种类或谱式格局亦不相同。根据这些分化抗原可判断T细胞的分化程度或鉴别其功能亚群。

小鼠T细胞的主要分化抗原有:①Thy-1抗原:存在于小鼠胸腺细胞、外周血和淋巴组织中T细胞的表面;胸腺细胞上含量较多;而外周血和淋巴组织中则含量降低。因其仅存在于小鼠T细胞,故可作为鉴定小鼠T细胞的标志。②TL抗原:即胸腺淋巴细胞抗原,仅存在于胸腺细胞上;当胸腺细胞分化成为外周血T细胞时,此抗原即消失,故可将其视为一种早期分化抗原。③Lyt抗原:这类抗原存在于不同T细胞亚群上。小鼠的辅助性T细胞(T_H)带有L3T4抗原,杀伤性T细胞(T_C)或抑制性T细胞(T_S)上则带有Ly2和Ly3抗原。未成熟T细胞的表型多为Lyt-1$^+$、2、3$^+$。成熟后则分为Lyt-1$^+$、2、3$^-$和Lyt-1$^-$、2、3$^+$两类亚群。

人类T细胞的分化抗原主要是通过单克隆抗体技术的检测而得知的。过去报告的T细胞单克隆抗体有两个系统,分别命名为OKT系统和Leu系统。其中“OKT”是由Ortho(厂名)、Kung(人名)和T cell三个字的词首所组成;“Leu”则为leucocyte(白细胞)一字的前缀。OKT系统中的OKT4和OKT8和Leu系统中的Leu3a和Leu2a分别代表辅助性和诱导性T细胞和杀伤性或抑制性T细胞。现已将这些不同的命名系统统一归并为分化簇(cluster of differentiation)或CD系统。表1中列举者为人类常见CD分子的特性和功能。

表1　人类T细胞分化抗原

CD	OKT	Leu	分子量	周围血T细胞(%)	功　能
CD1	T6	Leu—6	43 000/45 000/49 000	0	胸腺皮质细胞
CD2	T11	Leu—5б	50 000	100	E-花环形成细胞受体
CD3	T3	Leu—4	20 000/26 000	100	成熟T细胞
CD4	T4	Leu—3a	55 000	50—70	辅助T细胞
CD5	T1	Leu—1	67 000	100	全部T细胞
CD8	T8	Leu—2a	32 000	20—35	杀伤T细胞或抑制T细胞
CD25	-	—	50 000/55 000	?	白介素-2受体

T细胞表面尚有一些受体与其活化过程有关。如在受到巨噬细胞所产生的白细胞介素-1(IL-1)的作用

后，T细胞表面出现白细胞介素-2(IL-2)受体。这种受体的出现，对T细胞的进一步活化和增殖是必要的。此外，T细胞也带有各种介质的受体，如对肾上腺素、肾上腺皮质激素、组织胺、前列腺素等的受体，它们是机体内外环境条件及精神因素影响T细胞免疫活性的纽带，也是沟通各种免疫细胞相互作用的桥梁。

T细胞的分化成熟 T细胞起源于骨髓中的多能干细胞，在骨髓中经历了定向干细胞和前T细胞的发育阶段，在胸腺中进一步成熟。然后分布到周围免疫器官中的胸腺依赖区。在此过程中，T细胞表面的分化抗原可以发生变化，获得某些新的抗原或失去另一些抗原。如小鼠T细胞的分化过程中，TL抗原在T细胞进入胸腺后出现，而当离开胸腺皮质区时即行消失。人类T细胞的分化过程中，也有类似的情况。干细胞上不表达CD2、CD3、CD4或CD8分子。当其在胸腺皮质区开始分化的早期阶段中表达CD2分子，进一步再表达CD3分子，继而表达CD4和CD8分子。当其进入胸腺髓质区后，分化成为两群细胞。两群T细胞均有CD2和CD3分子，但其中一群细胞为$CD4^+CD8^-$，另一群细胞则为$CD4^-CD8^+$，分别代表两群具有不同免疫功能的T细胞亚群。

T细胞的寿命有长有短，与抗原接触过的T细胞，其寿命可达数月至数年。多数T细胞不断地在周围免疫器官中循环、迁移，组成再循环淋巴细胞库，其中的细胞主要是长寿命的T细胞，多于B细胞。周围血中T细胞占淋巴细胞的60%—70%，胸导管中占绝大多数(90%)，淋巴结中占75%左右，脾脏中占40%，胸腺中T细胞很多，而骨髓中则较少。

根据T细胞的表型及表达粘附分子水平的不同，可将T细胞区分为天然T细胞(native T cells)和记忆T细胞(memory T cells)两类。前者表达CD45的同构异型RA(205 000—220 000)及低水平的粘附分子；后者则表达CD45的同构异型RO(180 000)及高水平粘附分子，包括CD2、淋巴细胞功能相关抗原LFA-1、LFA-3、CD44、细胞间粘附分子ICAM-1及极迟出现抗原VLA-4、5、6。后者的免疫功能强于前者，可与再接触的抗原发生反应，且其在体内生存的时间较长。这两类细胞以不同的途径进入再循环，天然T细胞是穿过高内皮小静脉(HEV)进入淋巴结进行再循环，而记忆T细胞是进入组织，再从组织引流进入局部淋巴结，主要存在于非淋巴组织及炎症病变部位。在活化的记忆T细胞上粘附分子的表达增加，并能表达一种配体分子，其受体为内皮-白细胞粘附分子-1(ELAM-1)。后者与其配体的结合与炎症白细胞与内皮细胞的粘附有关。记忆T细胞中部分细胞是不断分裂的细胞，在分裂方面较天然T细胞基础水平高，它与活化T细胞克隆有许多相似处。故记忆T细胞的存在可部分地说明免疫记忆得以长期存在的原因。

T细胞亚群 T细胞包括免疫功能各不相同的亚群，又不断地在体内发育和更新，故在同一时间内可存在不同发育阶段的亚群，并表现不同免疫功能。T细胞亚群的分类和命名，因研究对象、方法的不同，至今尚未统一。表2为目前常用的一种分类。

表2 T细胞亚群

亚群	简称	细胞膜上分化抗原			免疫功能
		CD（人）	Lyt（鼠）	L3T4（鼠）	
辅助T细胞（诱导T细胞）	T_H	4	1	+	促进或诱发免疫应答
抑制T细胞	T_S	5,8	2,3	-	抑制免疫应答
细胞毒T细胞	T_C	5,8	2,3	-	杀伤带有抗原的靶细胞
迟发变态反应T细胞	T_{DTH}	4	1	?	决定迟发型变态反应

辅助T细胞(T_H) 辅助T细胞是T细胞的一种功能性亚群，具有辅助B细胞及其他T细胞功能亚群(T_C细胞和T_S细胞)活性的功能。此外，它除了表现辅助免疫应答的作用外，也能诱导其他T细胞亚群(T_S细胞)的活化，所以亦可称之为辅助-诱导T细胞。

T_H细胞分布于淋巴结、脾脏以及外周血液中，参与淋巴细胞的再循环。正常机体的外周血中T_H细胞占T细胞总数的50%—70%。鉴别T_H细胞主要根据其细胞表面所具有的分化抗原，小鼠T_H细胞的分化抗原为Lyt-1及L3T4，人类T_H细胞的分化抗原则为CD4，或OKT4/Leu3a。

在对胸腺依赖抗原的抗体生成应答中，T_H细胞协助B细胞生成抗体。T_H细胞辅助B细胞形成抗体时，可能起着集中和浓缩抗原的作用，即在T细胞识别抗原的载体部分，B细胞识别半抗原部分时在B细胞和T_H细胞间构成了一种“抗原桥”，把B细胞和T细胞连接在一起，B细胞因而受到活化，发生转化，成为浆细胞，合成抗体。这种抗原集中作用也可以通过有巨噬细胞参加的间接作用来完成。即抗原的载体与T_H细胞上受体结合后形成复合物。复合物由细胞上脱落后结合到巨噬细胞表面，并由巨噬细胞将抗原带至B细胞与抗原的半抗原部分结合，从而起到集中抗原的作用。这两种方式可同时起作用或者协同作用，即T_H细胞在识别抗原及与之相互作用细胞(抗原呈递细胞)上的MHC Ⅱ类分子而活化后，表现辅助作用。

T_H细胞在使整个免疫应答向纵深发展上是一种起关键性作用的细胞。当它与巨噬细胞相互作用后，通过识别自身MHC分子和抗原决定簇，T_H细胞活化，在细胞表面表达IL-1受体，接受IL-1的作用时，T_H细胞上表达IL-2受体。活化的T_H细胞通过IL-2受体和

IL-2的结合而增殖，并产生更多的IL-2作用于其他T细胞。IL-2对T细胞的一个明显的作用，就是它能维持T细胞的持续增殖。此外，活化的T细胞还可产生B细胞生长因子（BCGF）和B细胞分化因子（BCDF），这些细胞因子对于B细胞的增殖和分化是必需的。与此同时，抑制性T细胞（T_S）受到IL-2的作用后发生效应，产生抑制因子调节B细胞的免疫活性。

T_H细胞除了辅助B细胞生成抗体外，对于细胞毒T细胞（T_C）和抑制T细胞也有辅助作用。如在淋巴细胞混合培养中可见到有T_H细胞的增殖（识别相）及随后T_C细胞的形成（杀伤相），而T_C细胞的形成是以T_H细胞增殖及其辅助作用为先决条件的。小鼠的T_H细胞可以分为两类。一类为Lyt-1$^+$、2、3$^-$、Qa1$^-$细胞，能直接辅助B细胞产生抗体，另一类为Lyt－1$^+$、2、3$^-$、Qa1$^+$细胞，它虽可协助B细胞但同时又可协助T_S细胞，而启动对B细胞的反馈抑制，抑止T－B细胞的相互作用。

因为T_H细胞所辅助的免疫细胞有多种，辅助的方式也不一致，所以T_H细胞绝非单纯的群体，而有亚群存在。近年在小鼠中所进行的实验证实T_H细胞有两种亚群，即T_H-1和T_H-2。这两类T_H细胞均为Lyt-1$^+$、L3T4$^+$、Lyt-2$^-$细胞，生长依赖T细胞生长因子（TCGF），均能辅助B细胞生成抗体，且为抗原特异性，受MHC限制。所不同的是两者合成的细胞因子有所不同。T_H-1细胞能合成IL-2、γ干扰素和淋巴毒素，而T_H－2不能合成这些细胞因子。T_H-2则合成IL-4和IL－5，但T_H－1细胞则不能。在人类中也存在与小鼠T_H-1和T_H-2亚群相同的T_H细胞亚群。

抑制T细胞（T_S）　抑制T细胞是T细胞的一种功能性亚群，其功能是抑制体液免疫和细胞免疫应答，从而对免疫应答进行调节，达到维持免疫自稳的目的。T_S细胞既有T细胞群体的共有特征，也有其本身的特性。其细胞表面除具备T细胞所特有的标记如Thy－1（鼠）、E－花环受体（人）以外，也带有其特有的分化抗原，如Lyt－2、3（鼠）、CD5和CD8（人）。这些标记在鉴定T_S细胞上有一定的意义。但在功能上T_S细胞并非均一的群体，这种在功能上表现抑制作用的细胞群体中实际上还包括有细胞毒T细胞（T_C）亚群，用目前现有的技术方法尚不易将两者截然分开。如用单克隆抗体作进一步鉴定，可将小鼠的Lyt－2$^+$细胞分为Lyt－2$^+$I－J$^+$和Lyt－2$^+$I－J$^-$两亚群，前者可能为T_S细胞，后者可能为T_C细胞。同样，人类的CD8$^+$T细胞也可区分为具有抑制功能的CD8$^+$CD11$^+$或CD8$^+$OKT20$^-$细胞和具有细胞毒性功能的CD8$^+$CD11$^-$或CD8$^+$OKT20$^+$细胞。

就诱发T_S细胞产生的方式而言，可区分为抗原特异性T_S细胞和非特异性T_S细胞。前者由抗原（或巨噬细胞上所带有的抗原）和MHC I类分子构成复合体的激活下而活化，发生抑制效应。后者则由有丝分裂原（如Con-A、脂多糖LPS）或同种异体细胞的刺激而产生，活化后产生非特异性抑制因子。就T_S细胞的免疫功能而言，可区分为诱导抑制T细胞（T_{Si}）、转导抑制T细胞（T_{ST}）和效应抑制T细胞（T_{Se}）。这些T_S细胞亚群不仅在功能表现上不同，在其表型上亦有差异。根据T_S细胞的作用方法和途径，可把T_S细胞分为T_S1、T_S2和T_S3。T_S1和T_S2分别产生特异性抑制因子T_SF1和T_SF2，T_S3是真正执行抑制效应的抑制细胞。可见由于所用研究方法和诱生条件的不同，T_S细胞可表现为各种不同性质的亚群和多种免疫抑制现象。

抗原刺激T细胞的分化，结果既可诱发T_H细胞，又可产生T_S细胞。一般在低剂量抗原免疫时往往引起T_H细胞活化，而高剂量抗原免疫则除产生T_H细胞外，也可产生T_S细胞。此外，如果抗原结合于巨噬细胞的细胞膜上时大多刺激T_H细胞形成，而未结合于巨噬细胞的抗原大多能诱发T_S细胞。因为在高剂量的抗原刺激时，或抗原为单体，或以静脉途径免疫时，抗原大多不易结合于巨噬细胞膜，此时能诱生较多的T_S细胞；结果抗体产生极少或不产生抗体。T细胞即通过T_S细胞亚群来完成其免疫调节作用。

T_S细胞的作用靶细胞主要是T_H细胞，由于T_H细胞的被抑制而使抗体产生反应降低。此外，T_S细胞也可以作用于B细胞。T_S细胞的抑制作用往往是通过它所产生的可溶性小分子抑制因子（T_SF）来完成。特异性和非特异性T_S细胞都可以产生T_SF，但其作用方式不完全相同。T_S细胞的抑制作用不仅表现为抑制B细胞合成与分泌抗体的反应，也包括对T_H细胞介导的迟发型变态反应和T_C细胞介导的特异性细胞毒性作用。

在正常免疫应答中，起主要调节作用的是T_S细胞，它以"负反馈"的作用方式对免疫应答进行调节。与T_H细胞既对立又统一，相互协调地维持免疫应答间的相对平衡稳定。如果T_S细胞的功能过度活跃，将抑制正常的体液免疫应答，使免疫球蛋白的产生极度减少，如人的普通变异型低丙球蛋白血症。如果T_S细胞功能低下或数量减少，不能完成对B细胞的正常抑制，使B细胞功能亢进，则可形成自身抗体，导致自身免疫性疾病的发生。在艾滋病中，CD8$^+$细胞数增高，CD4$^+$细胞数减少，使T_H/T_S比值倒置，说明在这种疾病中免疫调节功能紊乱，是由于HIV病毒大量破坏CD4$^+$细胞的结果。可见T_S细胞在免疫调节过程中是一种关键性的细胞。

细胞毒T细胞　细胞毒T细胞（CTL）也称杀伤T细胞（T_C），是T细胞按功能区分的一种亚群。是一种能直接杀伤病毒感染细胞、同种异体移植物细胞或肿

瘤细胞的免疫效应细胞。多数的 T_C 细胞属于 $Lyt-2^+$ 细胞(鼠)或 $CD8^+$ 细胞(人),这类细胞一般是在识别 MHC Ⅰ类分子的同时识别特异性抗原,因而这类免疫效应细胞对于靶细胞的杀伤作用具有抗原特异性,需要抗原致敏后才能对带有抗原的靶细胞产生杀伤作用。有一小部分的 T_C 细胞(不超过 10%)为 $CD4^+$ T 细胞(小鼠中为 $L3T4^+$ 细胞),它与 MHC Ⅱ类分子一起识别抗原。T_C 细胞是由一种无杀伤活性的前身细胞衍化而来,此种前身细胞对放射线高度敏感;当其转变为具有杀伤功能的成熟 T_C 细胞以前必须与 T_H 细胞相互作用,由 T_H 细胞提供 IL-2,从而衍化成为成熟的 T_C 细胞。

任何带有新的表面抗原的细胞,如病毒感染细胞的表面抗原,肿瘤细胞表面抗原等,以及同种异体细胞的抗原均可在体内诱生 T_C 细胞。T_C 细胞在杀伤或裂解靶细胞前必须同时识别特异性抗原和 MHC 分子,即受到 MHC 的限制。

T_C 细胞对靶细胞的杀伤与裂解过程大致可分为三个阶段:①T_C 细胞与靶细胞直接接触:在 37℃和有 Mg^{2+} 离子存在的情况下,此过程只需数分钟。这种接触也是一种代谢活动过程,可被络合物(如松弛素 B)、ATP 抑制剂等阻断。②致死性攻击阶段:在此期中 T_C 细胞对靶细胞发出致死性攻击,造成对靶细胞不可逆的损伤,使其细胞膜的通透性发生改变,K^+ 离子渗出,Na^+ 离子渗入,致使靶细胞肿胀,以后即行裂解。此过程约需 10 余分钟,对温度变化敏感,且需有 Ca^{2+} 离子的存在,能被秋水仙碱或霍乱毒素等所阻断。③靶细胞裂解:关于靶细胞在 T_C 细胞的作用而发生裂解过程的机制过去不够了解。近来的研究表明这一过程涉及 T_C 细胞将其胞质颗粒内容物分泌至效应细胞与靶细胞接触部位的过程。T_C 细胞的这种颗粒与细胞膜相结合,其中主要含有一种能穿透靶细胞膜的分子量为 62 000 的蛋白质,称为穿孔蛋白(PFP)。在有 Ca^{2+} 离子存在的情况下,穿孔蛋白由颗粒中释出,结合于靶细胞膜上,并在此聚合成管状的多聚穿孔蛋白。它能穿插于靶细胞膜上,构成一种对于离子可无选择性通过的通道,与补体 C9 聚合作用形成的膜损伤相似,此过程需时较长。对靶细胞进行攻击后的 T_C 细胞仍完整无损,与行将裂解的靶细胞分离后,又可攻击其他靶细胞。一个 T_C 细胞能在数小时内杀伤数十个靶细胞,故 T_C 细胞的这种连续性的特异免疫杀伤功能,在机体的细胞免疫上有重要作用。

至于 T_C 细胞能连续多次攻击多个靶细胞而其本身并不受损的原因虽有多种解释,然而认为硫酸软骨素 A 蛋白聚糖(chondroitin-sulfate A proteoglycan)能保护 T_C 细胞不被自溶的说法仍有其可取之处。穿孔蛋白在颗粒内与这种蛋白聚糖相结合,在低 pH 条件下有助于保护细胞不自溶,当穿孔蛋白由颗粒中脱出时即与蛋白聚糖解离(因为细胞外环境内 pH 高)。蛋白聚糖因分子大,扩散较慢,故仍粘附于颗粒的外膜上,一旦穿孔蛋白扩散返回至效应细胞时,蛋白聚糖即与之结合,防止穿孔蛋白的聚合而形成多聚穿孔蛋白,造成膜的损伤。

迟发变态反应 T 细胞(T_{DTH}) 迟发变态反应 T 细胞是决定机体产生迟发型变态反应(DTH)的 T 细胞亚群。这类细胞与抗原起反应后产生淋巴因子,淋巴因子可吸引、活化及作用于巨噬细胞、粒细胞或其他细胞,由这些细胞来表现非特异性生物效应,成为组织慢性炎症中的主要细胞。

T_{DTH}细胞的表型基本上与 T_H 细胞相同,即人类的 T_{DTH}细胞膜上表达 CD4 分化抗原,小鼠的 T_{DTH}细胞则表达 L3T4 抗原。这类细胞是在识别 MHC Ⅱ类分子的基础上识别特异性抗原。由其所介导的 DTH 反应严格地受到 MHC 的限制。

DTH 反应的发生实际上是 T_{DTH}细胞和抗原与巨噬细胞在体内相互作用的结果,所以要求有巨噬细胞参与作用。引起 DTH 所需 T_{DTH}细胞的数量不多,但在反应部位聚集的巨噬细胞数量较多。巨噬细胞在反应的诱发阶段,能起呈递抗原的作用,并产生 IL-1,使 T 细胞进一步增殖分化。此外有的巨噬细胞在活化 T_{DTH} 细胞所产生淋巴因子的影响下,本身被活化成为活化的巨噬细胞,较未经活化的巨噬细胞表现更为强大抗微生物活性,可杀灭一些细胞内寄生的细菌和病毒,并参与局部炎症反应。这种增强的抗微生物活性是非特异性的。

T_{DTH}细胞所产生的淋巴因子种类很多,如表 3 所示,其生物学活性虽有很大的差异,但也有其共性,如:①多种淋巴因子均属蛋白质或多肽。②大多数不耐热。③大多数是在致敏的 T_{DTH}细胞再次接触抗原后所产生。④淋巴因子对靶细胞的作用是非特异性的。

表 3 引起迟发变态反应的淋巴因子

淋巴因子	简称	靶细胞
巨噬细胞移动抑制因子	MIF	巨噬细胞
巨噬细胞趋化因子	MCF	巨噬细胞
巨噬细胞活化因子	MAF	巨噬细胞
中性粒细胞趋化因子	NCF	中性粒细胞
白细胞移动抑制因子	LIF	中性粒细胞
嗜酸粒细胞趋化因子	ECF	嗜酸粒细胞
促分裂因子	MF	淋巴细胞
转移因子	TF	淋巴细胞
淋巴毒素	LT	各种细胞(包括肿瘤细胞)

B细胞

B细胞(B cell)是B淋巴细胞的简称,属于免疫活性细胞,这类细胞在鸟类腔上囊(cloacal bursa)(或称法氏囊)内发育;在哺乳动物则在骨髓中发育。B细胞分化在成熟后,随血流迁出,定位于脾脏或淋巴结,在这些器官内接触抗原,形成体液免疫应答。B细胞并不直接合成和分泌免疫球蛋白,具有合成免疫球蛋白的细胞是由B细胞转化来的浆细胞。

B细胞在形态上亦为小淋巴细胞,难以与T细胞或其他淋巴细胞相区别。在扫描电镜下,B细胞表面有较多绒毛状凸出物,提示细胞膜上有较多的受体。

B细胞表面分子　B细胞表面有多种受体:①抗原识别受体:其本质为表面膜免疫球蛋白(SmIg),是B细胞识别抗原的结构。它的分子结构和血清中抗体免疫球蛋白相同,以其Fc段嵌插在细胞膜的类脂双层中,其Fab段向外,故能与相应抗原结合而识别。大部分SmIg为IgM和IgD,IgG、IgA和IgE很少。由于其分子结构的多样性,不同抗原可选择其相应的SmIg发生结合,使B细胞活化。能直接使B细胞活化的抗原,其分子结构往往是简单的多聚体,具有重复结构的集合体,如肺炎球菌荚膜多糖。此种抗原与SmIg在细胞膜上发生交联作用,引起B细胞活化。②脂多糖(LPS)受体:LPS对B细胞有多克隆活化作用,诱发淋巴细胞转化。B细胞上带有能与LPS结合的受体,能接受LPS的刺激并转化为浆细胞,有助于抗体形成。③Fc受体:多数B细胞表面有能与IgG分子的Fc段发生结合的受体,除B细胞外,T细胞、巨噬细胞和肥大细胞的表面也有Fc受体,所以它并非B细胞所特有,主要与聚合IgG的Fc段结合,故可视为B细胞的一种结合标记。此外,它和体液免疫应答的调节可能有关。④补体受体:B细胞上的补体受体包括C3b受体(CR_1)和C3d受体(CR_2)等。前者分子量为195000,存在于B细胞、巨噬细胞、红细胞和血小板上,能与C3b、C4和C5结合。后者分子量为140000,存在于B细胞、中性粒细胞和巨噬细胞上,能与C3d结合。这些受体与补体组分的结合无严格的特异性,多种动物的补体经激活后都能与之结合。人外周血中90%以上的B细胞带有此种受体。补体受体的确切功能尚不够清楚。可能与B细胞活性的调节有关。⑤细胞因子受体:如一些白介素受体(IL-IR,IL-2R,IL-4R,IL-5R,IL-6R)、γ干扰素受体及转化生长因子β受体等。

B细胞膜上尚带有由MHC编码的抗原,如由小鼠H-2系统编码的Ia抗原,人类HLA系统D区基因编码的DR抗原等在B细胞上亦有发现。它们是B细胞和T_H细胞联系的桥梁,在免疫应答的调节中很重要。此外,B细胞上尚有和T细胞膜上相似的分化抗原,如小鼠的Lyb抗原,这些抗原在B细胞的功能分群中的意义尚待阐明。

B细胞的分化　分化过程分为两个阶段:①抗原非依赖期:主要在腔上囊或骨髓内进行,分化过程与抗原刺激无关。②抗原依赖期:主要在周围免疫器官中进行,是成熟B细胞受到抗原刺激后继续分化为浆细胞的阶段。

前B细胞　由骨髓定向淋巴细胞分化而来,最早检出的标志是Ig重链基因的重排,随后在胞质中检出IgM重链,即μ链。在前B细胞发育后期,IgM轻链基因开始重排,故在此时可组成完整的IgM分子。并可表达于细胞表面,成为SmIgM。此外,前B细胞还表达MHC Ⅱ类分子、TdT(末端脱氧核苷酸转移酶),以及CD19、CD10、CD20和CD24等分化抗原。

不成熟B细胞　主要表达SmIgM,不成熟B细胞上无TdT或CD10,但表达Fc受体、CD19、CD20、CD21及MHC Ⅱ类分子。

成熟B细胞　B细胞进一步分化发育为成熟B细胞,并离开骨髓进入周围免疫器官。这时细胞膜上可同时表达SmIgM和SmIgD,膜上并表达Fc受体、补体受体、病毒受体、细胞因子受体以及一些分化抗原。

浆细胞　成熟B细胞可接受抗原刺激,在T细胞和巨噬细胞的协同作用下,使之成为活化的B细胞。它逐渐丢失CD19和CD22。此时B细胞形成免疫球蛋白的类别可发生转换,即由形成IgM转化为形成IgG、IgA或IgE。当分化为产生和分泌Ig的浆细胞时,B细胞表面分子大多丧失,但出现新的标志。

浆细胞的形态较为特殊,不难与淋巴细胞相区别。多为圆形或卵圆形,核圆,位于细胞的一端,胞质含有丰富的核糖体,在靠近核附近,有一浅染区,是高尔基体、中心体所在处。电镜下胞质内有非常发达的内质网,核糖体不仅附于内质网上,还成群游离于胞质内,表明浆细胞合成蛋白质功能旺盛。

浆细胞在体内分布大致与淋巴细胞相似,主要分布于淋巴结和脾脏,最初分化的为浆母细胞,体积较大、胞质内含较多粗面内质网,内质网充满细小的絮状物质,为免疫球蛋白分子,一种浆细胞只产生一种抗体,即指对抗原上一种抗原决定簇,但抗原可有多种抗原决定簇。浆细胞开始合成免疫球蛋白时,主持合成Ig的基因均已被抗原的选择作用而表达,并分别转录合成重链和轻链多肽的mRNA,然后在不同核糖体上转译成重链和轻链多肽,在粗面内质网上重链与轻链进行装配,成为四链的Ig分子。通过高尔基体时,分子上再加上糖基,并向细胞膜移动,最后合成为完整的Ig分子,从浆细胞内分泌出来。分泌的方式可为全质分泌,即所含Ig全部释放出来,或顶质分泌即局部分泌。前者为一部分胞质向外突出,形成小囊状物,然后脱落,释放其中Ig;后者先形成小囊泡,然后运送至高

尔基体进行加工、浓缩和储存，最后充满 Ig 的小囊泡与质膜融合，通过反向吞饮将内容物分泌至细胞外。浆细胞产生免疫球蛋白后，其寿命不长。一般在数日后死亡。抗体从浆细胞内分泌，即进入淋巴液或血液、组织或粘膜表面，与相应抗原接触后表现其免疫效应。

B 细胞亚类 B 细胞亚类的区分甚不一致，近年来，趋向于将 B 细胞分为 B_1 和 B_2 细胞两亚类。B_1 在小鼠及人类 B 细胞早期发育中出现，小鼠的 B_1 主要存在于腹腔及胸腔，在脾脏较少见，骨髓及淋巴结内未发现此亚类细胞。按是否表达 CD5 表面抗原，可将 B_1 再分为 B_{1a}和 B_{1b}细胞。B_{1a}能表达 CD5，即 $CD5^+$ B 细胞，正常动物中大多数 B_1 为 B_{1a}，B_{1b}不表达 CD5 即 $CD5^-$ B 细胞。其表型特征与功能与 B_{1a}相同。B_2 则在 B 细胞的晚期发育中出现，成年动物外周免疫器官中的成熟 B 细胞多数为 B_2，亦即通常的 B 细胞。

B 细胞的活化 B 细胞接受抗原的免疫信息后发生增殖、分化，转化为浆母细胞，然后进一步增殖，发育成为浆细胞。部分 B 细胞在接受抗原刺激后中途停止增殖，暂不发育为浆细胞，仍保持抗原的免疫信息，如再次受到刺激时，可很快分化增殖，发展成为浆细胞，且反应较初次接触时为强，此种细胞称为记忆细胞。B 细胞增殖分化时细胞膜、细胞质和核内触发一系列变化：胞体变大、胞质与核均增大，核质疏松，核仁明显，即"母细胞化"。细胞膜上磷脂酶 C 活化，催化膜中磷脂酰肌醇二磷酸(PIP_2)降解为甘油二酯(DG)及三磷酸肌醇。前者激活蛋白激酶 C，后者升高胞液内 Ca^{2+} 浓度，则激活钙依赖性蛋白激酶，通过这些蛋白激酶可催化多种蛋白质磷酸化，进一步加强 DNA 复制和一些基因表达，增强了细胞的增殖分化，并合成特异的免疫球蛋白。

活化 B 细胞的增殖分化与由巨噬细胞及 T 细胞产生的细胞因子密切相关。如巨噬细胞在呈递抗原过程中产生的 IL－1 除可使静止 T_H 细胞活化，产生 IL－2 外，尚可作用于 G_1 期的 B 细胞，促使其增殖。T 细胞产生的 IL－2、IL－4 及 γ 干扰素对此期的 B 细胞亦有相似的作用。B 细胞在进一步分化至浆细胞过程中，白介素 IL－1、IL－2、IL－4、IL－5、IL－6 及 γ 干扰素等均参与其分化过程。

佐细胞

佐细胞(accessory cell)是指在免疫应答过程中协同 T、B 细胞产生抗体和致敏 T 细胞的一类免疫细胞，其主要功能是向 T 细胞呈递抗原，但它对抗原识别不具特异性。这类细胞属于不均一的细胞群体，包括血液中的单核细胞和组织中的巨噬细胞、淋巴组织中的树突细胞、皮肤的郎格汉斯(Langerhans)细胞等，其重要特征是细胞表面有丰富的 MHC Ⅱ类抗原表达。

表 1 正常单个核吞噬细胞的形态和功能特征

	细胞直径(μm)	核浆比例	核形	核仁	DNA 合成	多核糖体	内质网	Golgi 体大小	线粒体
骨髓中前单核细胞	14—20	>1	切迹或犬牙状	+	50%—70%	++++	+	大	++
外周血液中单核细胞	10—14	~1	肾形	+	0—1%	+	+	较小	++
组织中游离巨噬细胞	10—25	<1	肾形或卵形	+	0.5%—3%	±	++	大小不等	++—+++
组织中固定巨噬细胞	10—5	<1	肾形或卵形	+	1.5%—3%	±	++	大小不等	++—+++

	溶酶体	胞内囊泡	表面膜皱折	微绒毛	MHC 分子	粘附玻璃表面	吞饮作用	免疫吞噬功能	呈递抗原功能
骨髓中前单核细胞	+	+	++	+	++	+++	++	++	-
外周血液中单核细胞	+	+	+++	++	++	+++	++	+++	+
组织中游离巨噬细胞	++—+++	++—+++	+++	+++	++	+++—++++	+++	++++	+
组织中固定巨噬细胞	++—+++	++—+++	-	+++	++	-	+++	++++	-

巨噬细胞 巨噬细胞(macrophage,Mφ)来源于骨髓单核细胞系列,它具有吞噬清除异物、处理和呈递抗原信息等多种功能,因而在非特性防御机制和调节免疫应答反应中起重要作用。过去把组织中的Mφ连同网状细胞、血窦内皮细胞一起统称为网状内皮系统(RES),这种归类不够确切,因为网状细胞和血窦内皮细胞几乎没有吞噬功能,且与Mφ的起源不同,故普遍用"单个核吞噬细胞系统"一词代替。Mφ由骨髓干细胞分化形成,在骨髓中经过前单核细胞(promonocyte)分化为单核细胞进入血流,经过一至数天后移行至全身各处组织中分化成有高度吞噬能力的Mφ。在不同器官组织内的Mφ常使用不同的名称,如肝巨噬(Kupffer)细胞、肺泡Mφ或尘细胞、结缔组织的组织细胞、脾和淋巴结的Mφ等。在炎症区的Mφ可发育成为类上皮细胞、巨细胞。血液中的单核细胞进入组织后体积增大、表面伪足增多、细胞器增加,是Mφ的主要功能期(表1)。在组织中的Mφ仍有分裂增殖的潜能,但一般很少见到分裂现象,主要通过血液中单核细胞补充。只是在特殊情况下(如局部注入佐剂时)才可见到明显的Mφ增殖反应。组织内的Mφ寿命长,常存活数周以上。

Mφ是淋巴组织中主要的吞噬细胞,体积较大,胞核呈肾形或马蹄形,核内有凝集的染色质和核仁,胞质丰富,含有大量各种细胞器,包括内质网、Golgi体、线粒体、游离和聚合的核糖体、溶酶体和吞噬囊泡等。表面膜有皱折和丰富的微绒毛,可形成伪足。它们具有趋化、游走和粘附于物体表面的性能,有强大的吞噬能力。巨噬细胞表面有众多的抗原和受体,如Mφ特异抗原、MHC Ⅱ类抗原、LFA-1抗原(淋巴细胞功能相关抗原-1)、IgG Fc受体、C3受体、转铁蛋白受体等。静止的Mφ表达抗原和受体数量很少,只是在接触异物或抗原后被激活时才充分表达。

Mφ具有多种生物学功能,主要包括吞噬异物、呈递抗原信息、分泌功能、参与免疫应答调节等。

、 *吞噬异物功能* Mφ可吞噬多种异物,包括病原微生物、衰老成受损细胞、杀伤肿瘤细胞等,因而在感染和非感染性炎症中起重要的非特异防御功能。在吞噬异物过程中,通过趋化、辨别、吞入、吞噬体形成和消化杀灭等步骤完成。受损的组织或细胞、变性蛋白质和细菌都有吸引Mφ向炎症局部移动的作用,特别是抗原抗体复合物、细菌内毒素等激活补体成分(C3a、C5a)对Mφ的吸引力最强。致敏淋巴细胞与抗原相互作用所释放的淋巴因子亦可吸引Mφ在炎症局部积聚并增强Mφ的活性。Mφ辨认异物的机制还不清楚,对一些毒力强和具有荚膜的细菌需事先经血清中抗体的调理作用后与Mφ表面的Fc受体或补体受体结合。Mφ吞入受损细胞或碎片类似胞饮作用,先伸出伪足包围,并形成胞内空泡或吞噬体(phagosome),经调理作用后的细菌与Mφ受体结合后被卷入细胞内形成吞噬体,胞质内溶酶体迅速移向吞噬体并融合形成吞噬溶酶体(phagolysosome),溶酶体内的各种蛋白酶和杀菌物质使异物消化溶解或杀灭细菌。另外,细菌等颗粒物质可激发Mφ内发生呼吸爆发(respiratory burst),耗氧增加,或戊糖磷酸通路被激活,还原型辅酶Ⅰ(NADH)和Ⅱ(NADPH)氧化增高,在一些氧化酶的作用下,产生过氧化氢(H_2O_2)、超氧离子(O_2^-)、游离羟基(OH·)和单线态氧($^1O_2$),或者与卤化物协同作用而杀伤和消灭病原体。但并非所有细菌都通过氧化杀菌的机制被杀灭,如Mφ中的阳离子蛋白质在碱性环境中具有强大的毒性作用,它能与革兰阴性细菌表面脂双层结合并使之破坏而发挥杀菌效应。Mφ杀伤肿瘤细胞的作用是在体外研究证实的,激活的Mφ杀伤肿瘤细胞需要细胞间的密切接触,Mφ与肿瘤细胞膜相互融合后,激活Mφ的溶酶体可直接转移到肿瘤细胞内杀伤肿瘤细胞。它们释放各种蛋白酶导致肿瘤细胞溶解,或分泌一些活性因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、溶细胞素(cytolysin)等杀伤肿瘤细胞。另外,Mφ表面的Fc受体可通过依赖抗体的细胞毒性(ADCC)来破坏肿瘤细胞。

呈递抗原信息 除少数胸腺非依赖抗原外,大多数抗原物质必须首先通过Mφ或其他佐细胞的处理才能被淋巴细胞识别,诱发免疫应答反应。Mφ属于抗原呈递细胞(antigen presenting cell,APC)之一。Mφ表面受体接触抗原后,通过吞噬、吞饮作用将抗原摄入细胞内,在酸性环境中大部分抗原被降解,只有少量高免疫原性的抗原片段被浓集于细胞质的囊泡内与MHCⅡ类产物结合成复合体(Ag/MHC分子)后再转移到Mφ表面呈递给T_H细胞。只有MHCⅡ类抗原阳性的Mφ才能呈递抗原信息,MHCⅡ类抗原阴性的Mφ只有吞噬功能而无呈递抗原的作用。除具备合适的MHCⅡ类抗原外,Mφ与T细胞间必须具有遗传上的一致性,才能使T细胞激活,即APC与T细胞必须具备MHCⅡ类抗原的一致(MHC限制性)。现已知T细胞是通过单个受体识别外来抗原与自身APC上MHCⅡ类抗原的复合体。Mφ向T细胞呈递抗原后并不立即引起T细胞的活化,还需要Mφ释放可溶性的细胞因子——白细胞介素1(IL-1)作为第二信号。Mφ呈递抗原的结果,使处于休止期(G_0)的T细胞进入G_1期,IL-1的作用是进一步推动G_1期细胞进入S期(DNA合成期),此时部分活化的T细胞表达IL-2受体,部分T细胞分泌IL-2与IL-2受体结合,使活化的T细胞(T_H、$T_{S/C}$)持续分裂增殖。在呈递抗原诱导免疫应答反应中,除Mφ外,还有其他佐细胞,包括血液中单核细胞、淋巴器官中的树突细胞(dendritic cell,DC)和皮肤和淋巴结中的郎格汉斯细胞(Langerhans cell)。

分泌功能 Mφ能分泌或释放许多可溶性物质,正

是这种分泌功能赋予 Mφ 的多种功能活性。这些物质参与调节免疫应答、免疫效应和降解吞噬物的功能。如 IL－1 是促进淋巴细胞活性的因子，它不仅作用于 T_H 细胞，同时也能激活 B 细胞。前列腺素则对免疫应答起负调节作用，一些细胞毒性物质（TNF、溶细胞素）和补体成分能杀伤肿瘤细胞、排斥同种移植物、清除异种抗原物质和病原微生物等。Mφ 对免疫的调节作用并不是都对机体起有利作用，在某些情况下又会对机体产生不利的影响。如过分激活的 Mφ 能抑制免疫应答，不恰当地呈递抗原可诱发自身免疫，Mφ 能产生某些促瘤生长物质，促进肿瘤扩增和转移，某些细胞内感染的病原体被 Mφ 吞入后仍能生存、增殖并会在体内扩散。

巨噬细胞的几种重要产物：

（1）调节性物质：IL－1、抑制淋巴细胞增生因子、集落刺激因子 α_2 巨球蛋白、前列腺素。

（2）效应物质：补体成分（C1、C4、C2、C3、C5、B 因子、D 因子、备解素，C3b 抑制物）、干扰素、细胞毒性物质（肿瘤坏死因子、溶细胞素）。

（3）酶：溶菌酶、中性蛋白酶（纤溶酶原激活物，胶原酶、弹性蛋白酶、激肽转化酶等）、酸性水解酶（蛋白酶、酯酶、核糖核酸酶、硫酸酯酶等）。

已知许多因素在体内外对 Mφ 有激活作用。常见的非特异性 Mφ 激活剂有卡介苗、短小棒状杆菌等细胞壁提取的脂多糖、多聚核苷酸等。特异性的激活剂主要是致敏 T 细胞与抗原相互作用后释放的淋巴因子如特异性巨噬细胞刺激因子或武装因子（specific macrophage stimulating factor or arming factor），它能活化 Mφ 而增强它杀伤肿瘤细胞的作用。但 Mφ 吞噬了大量抗原、抗原抗体复合物或其他非抗原性颗粒后，其功能明显降低，此即“封闭”作用。另外，大剂量 X 射线照射、特异性抗 Mφ 血清、抗代谢药物及大剂量皮质类固醇激素应用，都能抑制 Mφ 活性和功能。

树突细胞　树突细胞（dendritic cell，DC）是指分布在淋巴组织（脾、淋巴结、胸腺、扁桃体和肠道淋巴组织等）中一类具有呈递抗原功能的细胞。细胞外形不规则，细胞核大而不规则，胞质少并向周围突起呈树枝状，内含少量球状线粒体和片段状内质网，缺乏吞饮小泡和溶酶体，细胞表面无皱褶。在淋巴结滤泡中的 DC 以其突起与周围淋巴细胞紧密缠绕，故在一般石蜡切片中难以辨认。DC 的来源尚未完全阐明，很可能来自骨髓，经血流或淋巴液进入淋巴组织，因为从外周血细胞高密度的组分中分离出 DC，皮肤的郎格汉斯细胞在体外也分化形成 DC。DC 在组织中只占有核细胞的 1%左右，成熟的 DC 不再分裂，通常由其前体细胞补充，每天的更新率约 10%。在不同组织中分布的树突细胞的名称和功能稍有差异（表 2）。在人类扁桃体分离的 DC 表型特征证明 DC 表面有极丰富的 MHC 产物（HLA-A、B、C^{++}、DP^{+++}、DQ^{+++}、DR^{+++}）和粘附分子（$CD11a^{++}$、$CD18^{++}$、$CD54^{++}$），但缺乏 Fc 受体和补体受体。DC 无吞噬异物或抗原物质的功能，但能与抗原结合后激活 T_H 细胞。DC 粘附于异物表面的性能不如 Mφ，培养过夜后洗脱的 DC 即失去粘附活性。

表 2　具树突状特征的细胞类型

细胞类型	分　布	主要功能
胸腺树突细胞	胸腺髓质区	诱导耐受性
郎格汉斯细胞	皮肤、淋巴结	抗原摄取/处理
被膜细胞	传入淋巴	抗原转移
指状树突细胞	淋巴结副皮质区 脾脏动脉周围淋巴鞘	呈递抗原
滤泡树突细胞	生发中心	调节 B 细胞记忆
间质树突细胞	实质器官	抗原摄取/处理？
外周血树突细胞	外周血液	树突细胞的移行型

DC 在免疫应答反应中的主要功能包括：①它是原发性混合淋巴细胞反应（primary mixed lymphocyte reaction，MLR）的主要刺激细胞，无论在同种或自身 MLR 中，DC 均能激活 T_H 细胞发生增殖反应，而且能刺激产生 T_C 细胞。在 DC 与 T 细胞的体外培养中常见形成细胞簇，这可能为 DC 呈递抗原给 T 细胞提供稳定的微环境。DC 的这种作用可能在体内移植物排斥反应中有重要意义。②它是主要的抗原呈递细胞。DC 在呈递抗原时受 MHC 限制，即 T 细胞在识别抗原同时必须识别自身 DC 的 MHC 产物。DC 呈递抗原的方式与 Mφ 不同，DC 不能吞噬抗原，但可通过其膜表面酶的作用降解某些可溶性抗原，使其与 DC 表面的 MHCⅡ类抗原形成复合体后呈递给 T 细胞。但 DC 对颗粒性抗原或大分子抗原的呈递，必须有 Mφ 的协同才能完成，这可能是需要经过 Mφ 处理后再转移到 DC 表面。DC 表面膜有长期滞留抗原的性能，这可能与诱导产生记忆 B 细胞有关。有关 DC 合成分泌细胞因子的功能，目前尚未发现 DC 中有 IL－1 mRNA，有人认为 Mφ 产生 IL－1 后与 DC 结合来增强其呈递抗原的能力。

自然杀伤细胞

自然杀伤细胞（natural killer cells）简称 NK 细胞，是一组 CD3、无 T 细胞受体（TCR）的细胞群体，属于大颗粒淋巴细胞。在其表面表达有某些细胞表面标志，如人类的 CD16（IgG Fc 受体）和 NKH－1（Leu－19）或小鼠的 NK1.1/NK2.1。他们是执行非 MHC 限制性杀伤功能的主要细胞，也是机体内天然防御功能中重要组成成分。

过去将非 MHC 限制性杀伤细胞都归于 NK 细胞。

现认为非 MHC 限制性杀伤细胞至少有三大类，即 NK 细胞、细胞毒细胞(CTL)和淋巴细胞活化的杀伤细胞，后者包括 NK 样细胞、淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK 细胞)和活化的杀伤细胞(AK 细胞)。各类细胞来源、表面标志及作用特点既有联系又有区别。

NK 细胞基本特性　NK 细胞的基本特性为：①人、大鼠和小鼠的 NK 细胞主要存在于体积较大的淋巴细胞中，多集中于 Percoll 密度梯度分离的低密度层，占外周血单个核细胞中的 1%—3%，是一类无吞噬作用的非粘附性细胞。胞质内含具有溶酶体酶类性质的嗜天青颗粒，它虽属大颗粒淋巴细胞，但并非所有的大颗粒淋巴细胞均具有 NK 细胞的活性。②NK 细胞是由骨髓细胞分化而来，如用^{89}Sr 注入小鼠体内以破坏其骨髓造血细胞，NK 细胞的活性即丧失，即使再输入同品系鼠的骨髓细胞(内含 NK 细胞)亦不能使其功能重建，说明 NK 细胞的成熟和分化必须依赖于正常骨髓的微环境。在骨髓中形成先躯 NK 细胞(pro－NK)和 NK 前身细胞(pre－NK)。成熟的 NK 细胞则进入血流和周围淋巴组织。在啮齿动物和人的外周血和脾脏中 NK 细胞的活性最高，其次为淋巴结和腹腔细胞，胸腺中未测得 NK 细胞活性。③NK 细胞具有明显的异质性，其细胞表面有许多表面抗原，且与其他免疫细胞相重叠。目前尚未发现 NK 细胞的独特标志，可用以与其他免疫细胞相区分。④NK 细胞具有 IgG－Fc 受体和低密度 Thy－1 抗原，曾认为属于 T 细胞系。但经基因结构分析，发现 NK 细胞缺乏 T 细胞受体(TCR)β 基因。克隆化的 NK 细胞也没有白介素－2(IL－2)依赖的 Tiβ 基因组。从而确认 NK 细胞与 T 细胞分属不同的细胞系。⑤NK 细胞的活性受到多种因素的影响，如 IL－2 和 γ 干扰素能分别或协同引起 NK 细胞活化。体内的 IL－2 能维持成熟型 NK 细胞的自然活性，又能进一步激活成熟型 NK 细胞成为活化型 NK 细胞。后者不但增强了杀伤活性，面且扩大了作用的范围。如原来对 B 细胞株无作用，活化型 NK 细胞亦能强烈地抑制 B 细胞的分化过程。γ 干扰素可以诱导 NK 前身细胞分化成熟，进一步又能活化成熟型 NK 细胞，显著增强其活性，表现为这种活化型 NK 细胞对靶细胞的再结合、再攻击能力增强，使更多的靶细胞迅速地被裂解。此外，干扰素在调节 NK 细胞活性上显示出正负两方面的作用：一方面能直接诱导或活化先躯 NK 细胞的 IL－2 受体，从而增强这种细胞对 IL－2 的应答性，提高增殖速率；另一方面又能刺激 T 细胞产生 IL－2 抑制因子，抑制 NK 细胞的增殖和分化。

NK 细胞主要功能　NK 细胞主要有下列功能：①抗感染作用：体外实验已证明，单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒等十余种病毒感染的靶细胞能被人或小鼠的 NK 细胞杀伤。病毒感染过程中，NK 细胞活性与抵抗病毒能力相平行，常见 NK 活性升高，多是由于病毒诱生干扰素作用的结果。②抗肿瘤作用：NK 细胞能参与抗肿瘤的非特异免疫作用，抑制和杀灭肿瘤细胞。NK 细胞的抗肿瘤作用并不需要有抗原的刺激，亦不需要补体的协助。此反应迅速，作用明显。无胸腺的裸鼠正因为体内 NK 细胞活性高，虽缺少起免疫监视作用的 T 细胞，但肿瘤的自然发生率和对化学致癌剂的敏感性还不及正常小鼠高。因基因突变而先天性缺乏天然细胞毒作用的灰褐色(beige)小鼠，其体内移植性黑色素瘤细胞的生长和转移均较正常基因鼠为快，输入 NK 克隆化细胞后，肺转移明显减少。说明 NK 细胞还影响体内肿瘤的发生、发展和转移。临床上常用检测外周血 NK 活性作为判断这些病人免疫功能的参数之一。肿瘤患者在治疗前，NK 活性降低或缺乏者，常发生远处转移，提示这项指标可预示疾病的预后，NK 活性高低变化又常与病情改善与恶化相平行。应用能增强 NK 活性的制剂，对消灭残存肿瘤细胞，降低转移和复发可能大有裨益。③NK 细胞参与移植排斥反应：如抵抗同种异型骨髓移植和清除同种异型淋巴细胞反应均由具有 NK 细胞特性效应介导。NK 细胞所识别的靶抗原大多为 MHC 编码的同种异型抗原，如受者体内存在天然同种异型抗体，NK 细胞可借助 Fc 受体通过抗体细胞介导的细胞毒作用，杀伤骨髓靶细胞。临床上观察到接受骨髓移植的病人，若产生急性移植物抗宿主病(graft versus host disease，GVHD)，测定病人血中 NK 活性明显高于未发生此病者，故 NK 细胞在激发宿主对移植的排斥反应中也可能起一定作用。

杀伤细胞

杀伤细胞(killer cell)，简称 K 细胞，是一类具有杀伤作用的淋巴细胞。它的杀伤靶细胞的作用依赖于抗体(IgG)的存在。当 IgG 类抗体与靶细胞的表面抗原结合时，IgG 分子中 Fc 段与 K 细胞表面的 Fc 受体结合，从面触发 K 细胞的杀伤作用。除 K 细胞外，巨噬细胞、单核细胞和粒细胞也有此种作用，但较弱。K 细胞通过这种方式主要杀伤寄生虫、恶性肿瘤细胞、受病毒感染的宿主细胞、同种异体移植物，或攻击结合了自身抗体的细胞，如慢性甲状腺炎中的甲状腺细胞、自身免疫性血细胞减少症中的血细胞、慢性活动性肝炎中的肝细胞。

目前认为，K 细胞由骨髓多能干细胞直接衍化而来，存在于腹腔渗出液、脾脏、淋巴结和血液中。在人外周血中 K 细胞约占淋巴总数的 5%—10%。它是一种中等大小的单核细胞，呈异质性，约 40% 的 K 细胞除具有 IgG-Fc 受体外，尚有 T 细胞特异性标志的羊红细胞受体；另有 40% 没有羊红细胞受体和 SmIg，但有补体受体；余 20% 则羊红细胞受体和补体受体均缺

如。因为无论是先天缺乏胸腺的裸鼠，还是切除了胸腺的小鼠或切除腔上囊的鸟类，虽其体内缺少 T 细胞或 B 细胞，但仍可检出 K 细胞的活性。所以它不属于 T 细胞或 B 细胞，也不属于单核吞噬细胞，因为它们无吞噬功能，亦不能粘附于玻璃表面。

至于 NK 细胞和 K 细胞的关系，可能是属于同一类细胞。两者均起源于骨髓，不依赖胸腺，有共同的前体细胞，各自处于分化的某一阶段。K 细胞较 NK 细胞发育为早。两者有相似的组织分布，在不同年龄、不同品系小鼠和不同人体间有很大差异。但功能上彼此有区别，K 细胞依赖于 IgG 抗体而杀伤靶细胞；NK 细胞则不依赖于 IgG 抗体，也不被 Ag - Ab 复合物所抑制。

K细胞和 NK 细胞杀伤靶细胞的过程甚为相似，大体上分三个时相。第一时相为对靶细胞的识别，前提是效应细胞和靶细胞相互作用，包括细胞 - 细胞间相互接触。由于对识别过程的机制至今仍不清楚，K 细胞可能是借助 IgG 抗体的 Fab 端去识别不同靶细胞上的抗原决定簇；而 NK 细胞可能通过表面受体来识别多种敏感靶细胞的相似结构；或 NK 细胞以不同的亚群来识别不同的靶细胞。第二、三时相分别为靶细胞的溶解过程，呈现出效应细胞对靶细胞的致命性打击及靶细胞被破坏和死亡。这两个时相在 K 细胞和 NK 细胞介导的杀伤作用很相似。当效应细胞与靶细胞密切接触，效应细胞内颗粒外吐。颗粒内的主要成分是穿孔蛋白（perforin），即单体的孔形成蛋白（pore - forming protein），在 Ca^{2+} 存在下，它们与靶细胞膜结合，聚合成多聚穿孔蛋白，插入膜内形成跨膜通道，以致靶细胞膜损伤。目前认为，用这一机制尚不能完全解释靶细胞遭受致命性打击的性质和引起细胞死亡的原因，仍可能是一个多因素复合作用或多种机制共同作用的结果。从效应细胞的胞质颗粒内容的分析，它含有各种溶酶体酶和其他细胞毒介质，也可能通过多穿孔素孔道对靶细胞起作用。死亡靶细胞的形态学特征是胞质膜卷曲，细胞分隔为小的膜结合片段，核膜凹陷，内染色质浓集并降解为约 200 个碱基对的 DNA。这种裂解细胞的过程和形态特征不同于补体所引起的细胞坏死性病变。

免疫球蛋白

免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）是一类具有免疫效应功能的免疫分子。各种抗体均属免疫球蛋白，但是尚有不完全具有抗体活性的免疫球蛋白存在，故 1968 年和 1972 年世界卫生组织和国际免疫学会将具有抗体活性或化学结构与抗体结构相似的球蛋白统称为免疫球蛋白，主要是由 B 淋巴细胞分化而来的浆细胞产生的。针对不同的抗原，作为抗体的免疫球蛋白具有高度的多样性，据估计人体可生成 10^8 结构不同的免疫球蛋白分子，然而它们均具有相似的基本结构及共同的生物学活性。

免疫球蛋白的基本结构 属糖蛋白，通常由两条相同的轻链（L）和两条相同的重链（H）构成四链体。轻链约为 220 个氨基酸残基形成的肽链，重链则由 330 或 440 个氨基酸残基形成肽链，链间藉多个二硫键及一些非共价键连接，成为 Y 型球蛋白分子。在轻链及重链的 N 端 100 多个氨基酸残基的部分，一级结构变化较大，分别为轻链可变区（V_L）及重链可变区（V_H），可变区中又各有三段氨基酸顺序特别多变，称为高变区；轻链或重链的向 C 端部分氨基酸顺序则变化程度低，为轻链恒定区（C_L）及重链恒定区（C_H）。在 Y 型免疫球蛋白分子中，V_L 与 V_H 结合而形成的两个 V 区是抗体与抗原结合的部位，故此种免疫球蛋白一分子可与两分子抗原识别结合而发挥作用。C_H 可分为 C_H1、C_H2、C_H3 等几个结构域，其中 C_H1 与 C_L 结合成 C_1 区，C_H2 及 C_H3 等则在两条重链之间相互结合，分别组成 C_2 区及 C_3 区等，C_2 区能激活补体，C_2 区具有亲细胞性，各具特有功能。

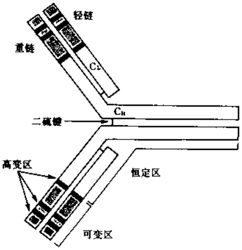


图 1 免疫球蛋白的基本结构

轻链可分为 κ 型和 λ 型，单个 Ig 中轻链均为同一型，人类 Ig 中 κ 型与 λ 型之比为 6:4。重链则可分为 γ、α、μ、δ 和 ε 五型，分别作为五类免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE 的重链。在重链 C_H1 与 C_H2 之间的部分，其结构中含脯氨酸多，易折叠，称铰链区，对酶解敏感。用木瓜蛋白酶水解 IgG 分子时，可生成两个 Fab 和 1 个 Fc 片段，前者各可结合 1 分子抗原，后者能结合补体等；用胃蛋白酶水解时，则在链间二硫键之 C 端断裂，生成具有双价抗体活性的 $F(ab')_2$ 片段及无活性的 Fc′碎片。

Ig 是糖蛋白，轻链中糖基少，主要在 C_H 中，为 N 联接糖链，有利于 Ig 的分泌，增强其溶解性等作用。

免疫球蛋白的遗传标志 Ig 分子具有多种多样的

抗原决定簇而呈现出多样性,反映在分子一级结构的变化,其体内合成受基因控制。此种受遗传控制而抗原决定簇不同,形成 Ig 的遗传标志,据此可将其抗原决定簇分成同种型、同种异型和独特型三种类型。

同种型　指同一物种中所有个体均具有的 Ig 抗原特异性。如根据重链恒定区的性质,分成前述五类重链,分别参与形成 IgG、IgA、IgM、IgD 及 IgE;还可根据轻重链之间或重链间二硫键的情况,又可再分为几种亚类,如人 IgG 有 G_1、G_2、G_3 及 G_4,人 IgA 有 A_1 及 A_2 两种,IgM 也有 M_1 及 M_2 两种;根据轻链特异性差异则可分成 κ 型及 λ 型;再根据 λ 轻链中恒定区的情况还可分成 $C_\lambda 1$、$C_\lambda 2$、$C_\lambda 3$ 及 $C_\lambda 4$ 四种亚型。根据可变区的同源性则可分成 V_H、V_κ 及 V_λ 三种群,在可变区中 N 端起始20个氨基酸顺序变异较大,据此 V_H 又可分成 V_HⅠ、V_HⅡ、及 V_HⅢ三种亚群,V_κ 也可分成三种亚群,V_λ 则可分成五种亚群。以上均属同种型,存在于每一个正常个体的血清中。

同种异型　同种的不同个体之间存在几种抗原决定簇,具有轻链或重链的遗传变异特殊结构,往往只表现在恒定区少数几个氨基酸的不同,形成同种异型。人类免疫球蛋白的轻链同种异型仅见于 κ 链,有三个同种异型即 $\kappa_m(1,2)$,$\kappa_m(1)$ 和 $\kappa_m(3)$,其 κ 链中 153 位氨基酸分别为丙、丙及缬,191 位氨基酸分别为亮、缬及亮,系由 C_κ 等位基因的遗传控制所致。此外在 IgG 各亚类的恒定区也存在同种异型标记,如有多种 G_1m,G_2m 及 G_3m,但 IgG_4 上未找到同种异型,IgA_2 也有 A_2m 异型两种,但 IgA_1 中未找到异型。

独特型　又称个体基因型,即每一个体的个别抗体具有独特的抗原专一性,不但不同于同物种其他个体的同一抗原结合专一性,还与自身具有的其他抗原结合专一性的抗体分子不同,其抗原特异性位于抗原结合部位,故与高变区有异,可有多个独特型抗原决定簇,显然受可变区基因编码所控制。

由此可见,Ig 的体内合成受恒定区、可变区众多基因的遗传控制,从而形成了无数不同结构的 Ig 分子,成为免疫球蛋白的多态性基础。

免疫球蛋白基因的结构与重排　免疫球蛋白重链基因在 14 号染色体长臂 14q32,轻链 κ 基因位于 2p12,λ 基因位于 22q11。在胚系时期,各基因均由多个不连续基因片段组成,重链有 100—200 个带有引导顺序 L 的可变区 V 片段、6个连接区 J 片段、约 30 个在 V 和 J 之间的多变区 D 片段和约 10 个类别不同的恒定区 C 片段组成;轻链则由 90—100 个 V 片段、5 个 J 片段和一个 C_κ 片段或6个 C_λ 片段组成。B淋巴细胞发生时,经重组酶的作用,Ig 基因中重链发生单个 V-(D)-J 片段、轻链发生 V-J 单个片段的体细胞重排,重排片段之间的 DNA 序列缺失,此种情况又称位置特异重排。如重排后 V 区与 C 区的读码框仍可维持,就能编码抗体分子,称为生产性重排,由此而形成的基因可编码一个独特的免疫球蛋白分子 V 区。重排的基因转录成 mRNA 时经剪接而去除 V-(D)-J 片段(或 V-J 片段)和 C 区之间的非编码序列,此 mRNA 即可翻译形成重链或轻链,以组成免疫球蛋白。

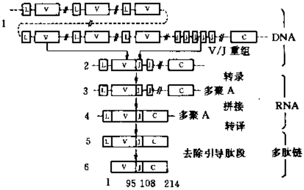


图 2　人 κ 轻链活性基因的形成及其表达

1. 种系细胞和胚胎细胞中的 κ 轻链遗传结构
2. 体细胞重组(V/J 重组)后形成的活性基因
3. κ 轻链原初转录产物　4. κ 轻链 mRNA
5. κ 轻链前体　6. κ 轻链

根据以上情况,经过基因重排,可以形成大量的组合变异性,同时由于重排时结合不精确,出现碱基插入或缺失,还可产生非胚系编码的序列,即 N 顺序;V 区还可发生体细胞基因突变,种种因素导致抗体分子出现高度的多样性。据推测,每个人体可有 10^8 不同的抗体分子,但根据以上重排机制可形成的多样性则远高于此值,达 10^{12},完全可以满足产生多样性抗体的要求。

B细胞分化过程中 Ig 基因重排的程序　在 B 淋巴细胞分化过程中,Ig 重链和轻链基因的重排程序具有严格的等级性(hierachy),早期前 B 细胞首先进行重链基因重排,到前 B 细胞后期才开始轻链 κ 链基因重排,进入不成熟 B 细胞阶段就可产生 κ 链;如果 κ 轻链基因不能顺利重排而合成 κ 链,则进行 λ 轻链基因重排,不成熟的 B 细胞就能合成免疫球蛋白的 λ 链。在重排基因表达过程中,一对等位基因只有一个基因能发生具有表达功能的重排和转录,此情况称为等位排斥;而且在一个克隆的 B 细胞中,κ 或 λ 中只有一型轻链可以重排与表达,称为同型排斥,这是通过严格而复杂的基因表达调控而实现的。因此一个克隆的 B 细胞只产生具有一种抗体特异性的 Ig 分子,表现出 B 细胞分化过程中的克隆选择现象。

B细胞分化过程中 Ig 分子的类别转换　Ig 分子的重链及轻链的重排与表达,可先在 B 淋巴细胞的表面产生膜 Ig,最早为膜 IgM,随着 B 细胞逐步成熟,膜表面同时出现 IgM 及 IgD,并逐渐以 IgD 为主。此种 IgM

及 IgD 在膜上可起抗原受体作用，当特定抗原与相应淋巴细胞膜此类受体结合时，此淋巴细胞扩增成一个克隆，这是通过克隆选择而实现的。此后 IgM 和 IgD 从细胞表面消失，细胞则产生 IgM、IgG、IgE 和 IgA 中的一种。此种现象称为 Ig 的类别转换(switch)。此种转换均是抗体的 C 区发生变化所致，是由于 Ig 基因重排与转录表达改变而产生的结果。由于 V 区并未发生改变，因此一个细胞所产生的抗体均有同样的可变区而呈现出相同的抗原结合特异性。

类别转换中，膜 IgM 转换成分泌型的 IgM 是由于淋巴细胞受抗原刺激后，IgM 的 μ 重链 mRNA 中 C 区末端的剪接发生改变，以致翻译后形成的 IgMC 区肽段失去锚泊于细胞膜所需的疏水性肽段所致。由 IgM 或 IgD 转换成 IgG、IgA 及 IgE 则是由于重链基因 C 区重排不同的 C 片段所致。在 B 淋巴细胞受抗原刺激约 1 周后，其 Ig 重链 μ 基因的 C_μ 区转换成 γ、α 或 ε 基因 C 区的重排，以致表达时 IgM 及 IgD 消失，而重排形成的重链基因为 γ 基因、α 基因或 ε 基因，而以 γ 最多，α 次之，ε 较少，故表达后产生较多的 IgG 及 IgA，IgE 则较少。免疫应答时，起初为 IgM，以后 IgM 逐渐减少，IgG 逐渐增多，隔若干时间后受同一抗原刺激时，淋巴细胞也主要产生 IgG。

各类免疫球蛋白的特性和功能 不同类别的免疫球蛋白不仅是单纯重链 C 区的结构差别，由此而产生的各类免疫球蛋白的总结构、特性及功能也相差很多(表 1)。

表 1 各类免疫球蛋白的特性

特 性	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
重链	μ	δ	γ	α	ε
轻链	κ或λ	κ或λ	κ或λ	κ或λ	κ或λ
四链结构单位	5	1	1	1 或 2	1
血中含量%	5	<1	80	15	<1
激活补体	+ + + +	−	+ +	−	−
通过胎盘	−	−	+	−	−
结合吞噬细胞	−	−	+	−	−
结合肥大细胞及嗜碱粒细胞	−	−	−	−	+

免疫球蛋白 G(IgG) IgG 是正常人血清中含量最多的 Ig，浓度达 8—16mg/ml。分子量约 15 000，为 $\kappa_2\gamma_2$ 或 $\lambda_2\gamma_2$ 四肽链组成，两重链间由 2—11 个二硫键相联，含糖 3%。全身中有 40%—50%分布在血清中。主要由脾脏和淋巴结中浆细胞合成，血清中半寿期为 21 ± 5d。由于重链 C 区氨基酸残基的差异及二硫键的不同，分为 IgG_1、IgG_2、IgG_3 及 IgG_4 四个亚类，分子量及其他特性、功能也可有差别(表 2)。

表 2 人 IgG 各亚类的特性

特 性	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
分子量	146 000	146 000	165 000	146 000
占总 IgG%	65	23	8	4
半寿期(d)	21	23	7	21
通过胎盘	+ +	±	+ +	+ +
固定补体	+ + +	+ +	+ + + +	−
与葡萄球菌 A 蛋白结合	+ + +	+ + +	−	+ + +
与异种皮肤结合	+ +	−	+ +	+ +
与单核细胞结合	+ + +	+	+ + +	±

IgG 能通过胎盘，故可从母体进入胎儿，可保护新生婴儿免受感染。IgG 可与补体 C1q 结合而固定补体，使补体激活。单核细胞或巨噬细胞通过膜上 Fc 受体与 IgG_1 或 IgG_3 结合，可以增强其吞噬微生物的作用。IgG 是体液免疫中的主要抗体，抗感染免疫作用明显且持续时间长。由于 IgG 的 Fc 段能与金黄色葡萄球菌 A 蛋白结合，可抑制其对细胞的调理作用。

免疫球蛋白 M(IgM) IgM 是分子量最大，可达 900 000的巨型免疫球蛋白，合成时由1个分子量为 20 000 的连接肽 J 链启动，依次使 5 个四链单位 IgM 单体在重链 C 区之间藉二硫键而联接成花环状五聚体(图 3)，$(\kappa_2\mu_2)_5$ 或 $(\lambda_2\mu_2)_5$。IgM 是早期分泌的抗体，由于是五聚体，理论上可有 10 个抗原结合位点，故有较强的抗体功能及补体结合功能，其溶菌、溶血及中和病毒等功能远强于 IgG。

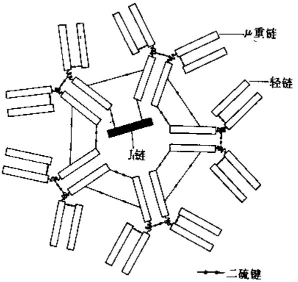


图 3 IgM 的结构组成

免疫球蛋白 A(IgA) IgA 主要是各种分泌液(如乳汁、唾液、泪、呼吸道及肠道分泌液)中的抗体，可以是四链单体或二聚体形式，即 $\kappa_2\alpha_2$、$\lambda_2\alpha_2$ 或 $(\kappa_2\alpha_2)_2$、

$(\lambda_2\alpha_2)_2$ 形式，血清中主要是单体，分泌液中主要是二聚体，称分泌型 IgA，由一个分子量为 15 000 的连接肽 J 链通过二硫键使两个单体联接起来，再由一个分子量为 7 000 而富含糖基的分泌片(图 4)，从分泌性上皮细胞内表面结合到此二聚体，再经上皮细胞内吞而分泌到各分泌液中。此分泌片既促进 IgA 的分泌，又可保护 IgA 免受蛋白酶降解。IgA 在各分泌液中可与入侵的微生物结合而防止其局部感染，故可称之为局部抗体。新生儿也可从初乳中获得 IgA 而增强对细菌的免疫功能。新生儿易致呼吸道或消化道感染，可能与其局部 IgA 不完善有关。

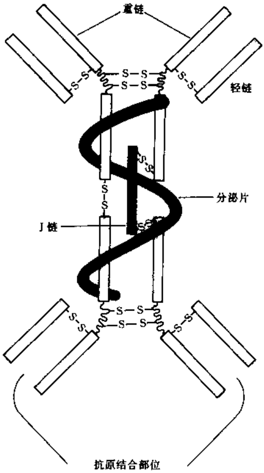


图 4　IgA 的结构组成

免疫球蛋白 E(IgE)　IgE 是具有亲细胞作用的免疫球蛋白，即Ⅰ型变态反应中的反应素。血中含量低，分子量 190 000，为 $\kappa_2\varepsilon_2$ 或 $\lambda_2\varepsilon_2$ 的四链单体，含糖量高，可达 13%。IgE 主要在呼吸道和肠道淋巴结中合成，再进入外分泌液或血液。血中半寿期仅 2、3d。在各种变应原侵入处常产生高效价 IgE，通过其 Fc 段与皮肤组织，尤其是组织中肥大细胞或血中嗜碱粒细胞的受体结合而使机体致敏。当变应原再次侵入，即可与结合在表面的相邻两个 IgE 发生特异性反应，促使细胞分泌一些组织胺或 5－羟色胺，导致血管扩张，通透性增强，而出现Ⅰ型变态反应，有荨麻疹、哮喘、花粉症(枯草热)、血管性水肿等。

免疫球蛋白 D(IgD)　B 淋巴细胞发育早期可出现表面膜 IgD，结构为 $\kappa_2\delta_2$ 四链单体，作为抗原受体，能与特异抗原结合而使 B 细胞活化，对免疫识别及抗体形成的调节可能有重要作用。血清中 IgD 含量很低，大多为 $\lambda_2\delta_2$ 组成，易受血清蛋白酶作用而降解成 Fab 及 Fc 碎片，功能不明。

补体系统

补体(complement)是人或动物正常新鲜血清和组织液中存在的一组与免疫有关，并且有酶活性的球蛋白，它也是机体内的一类非特异性体液杀菌物质，是可被抗原抗体复合物或其他因素所激活的酶系统，故称为补体系统(complement system)。

补体系统由 20 种以上的血浆蛋白质组成，分别以无活性状态存在于循环血液中，约占血浆球蛋白总量的 15%。补体系统激活时，各补体成分按一定顺序在特定条件下依次活化或进行反应。某些成分可与免疫球蛋白(Ig)结合；某些活化的补体成分可直接与细胞膜成分或细胞膜上相应的补体受体结合；某些补体的酶解产物有多种功能，介导炎症反应。因此，补体系统可介导对细胞或微生物的杀伤，调节炎症反应，以及调理增强吞噬细胞对异物的吞噬等功能。

补体激活途径　有传统激活途径及替代激活途径两种。

传统补体激活途径　参与此途径的补体成分为 C1—C9，分别用 C1、C2、C3、……C9 表示。激活起始于抗原抗体复合物中 Ig 与 C1 的结合，IgG 的 IgG_1、IgG_2 及 IgG_3 亚类和 IgM 均有固定 C1 的作用(图 1)。有些与免疫活性无关的物质，如细菌的脂多糖、DNA、胰酶样酶、葡萄球菌蛋白 A、C－反应蛋白等也可通过与 C1 结合，或酶解 C1 面启动传统激活途径。该途径可分为三阶段。

(1) C1 的激活：C1 由 C1q、C1r 及 C1s 三种蛋白质在 Ca^{2+} 存在时聚合而成，循环血液中此复合物稳定，仅在病理情况下才出现单一的 C1q、C1r 或 C1s。C1q 分子量为 400 000，由 6 个相同亚基组成，每个亚基由三条肽链形成胶原样三链螺旋，其羧基端则呈球状，能识别并结合 IgG、IgM 的 Fc 片段上补体结合点，因此每一 C1q 分子可与 6 分子 IgG 结合。C1r 及 C1s 均为单肽链蛋白质，分子量 83 000，通过 Ca^{2+} 而结合成 C1s－C1r－C1r－C1s 复合物，再通过 Ca^{2+} 与 C1q 的胶原样结构域结合成 $C1q \cdot r_2 \cdot s_2$ 复合物。当细胞表面有 IgM 或 IgG 二

聚体与抗原的结合物等时，则 Ig 的补体结合点与 C1q 的球状羧基端多价结合后，可影响 C1q 的胶原样结构域的构象，导致 C1r 及 C1s 变形，使 C1r 活化而具有丝氨酸蛋白酶活性，再进一步活化 C1s 成为专一性有差别的丝氨酸蛋白酶。如此活化的 C1 一般用 $C\bar{1}$ 表示，其酶活性受 C1 抑制剂（$C1_{INH}$）的调节，这是由于 $C1_{INH}$ 与 C1 结合即可使 $C\bar{1}$ 分子解聚而形成 C1r · C1s ($C1_{INH}$)$_2$ 复合物之故。残留的 C1q 则从激活部位释出。

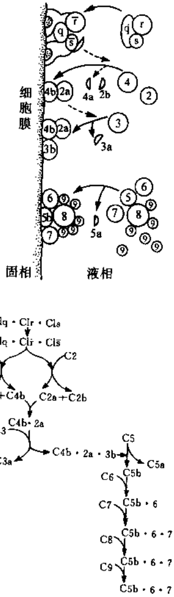


图 1　传统补体激活途径

(2) $C\overline{4b2a}$ 和 $C\overline{4b2a3b}$ 复合物的形成：C4 由 α、β、γ 三条肽链组成，总分子量 200 000。在 $C\bar{1}\bar{s}$ 作用下，C4α 链可被水解而切除其氨基端 66 肽的 C4a，残留的 C4b 具有活性，其暴露的酰基能与细胞膜糖蛋白上的糖基形成酯键，或与氨基形成酰胺键，C4b 借此而结合于细胞膜上。

C2 为分子量 10 000 的蛋白质，与 C4b 结合后，可迅速被 $C\bar{1}$ 裂解为 C2a 及 C2b，其中 C2a 与 C4b 结合成 $C\overline{4b2a}$，具有蛋白酶活性，称 C3 转化酶。不稳定，受 C4 连接蛋白（C4BP）控制，能与 C4b 结合而使 C4b2a 复合物解聚，从而使复合物失去蛋白酶活性。

C3 由 α 及 β 两条肽链组成，分子量 185 000。C3 转化酶作用于 α 链则使裂解为有过敏毒素作用的 C3a 和 C3b，C3b 能与邻近的细胞膜结合，并与 C3 转化酶结合成 $C\overline{4b2a3b}$ 复合物，即为 C5 转化酶。肝中生成的血浆 Ⅰ 因子是 C3b 及 C4b 的灭活剂，有调节 C5 转化酶活性的作用。

(3) 攻膜复合物的生成：即 C5—C9 的聚合。C5 由 α 及 β 两条肽链组成，其 α 链可被 C5 转化酶裂解为 C5a 及 C5b，C5b 先后与 C6 及 C7 形成 C5b67 复合物，固定在细胞膜上，然后与 C8 及 C9 聚合成大分子攻膜复合物，损伤细胞膜。C5b 不稳定，结在细胞膜上则构象快速改变，可与 C6 结合成 C5b6，此时对 C7 有很强的亲和力。如细胞膜上有 C3b 存在，则能使 C5b67 更接近细胞膜而结合。但血浆中 S 蛋白和低密度脂蛋白也可与 C5b67 结合而阻断其连接到细胞膜上。

C8 由 α、β、γ 三条肽链组成，可藉 β 链与 C5b67 结合，再以其 α 链插入细胞膜脂质双层，导致胞液漏出，膜传导功能增强、乃至膜损伤，但其作用较慢。加入单链球蛋白 C9 则可迅速使细胞溶解。这是由于 C9 易聚合形成管状结构，长达 16nm，内径 10nm，直接插入细胞膜脂质双层。一旦 C9 与 C5b678 结合形成巨分子的 C5b6789 复合物，其中有 3—6 分子的 C9，即为攻膜复合物，插入在细胞膜，导致电解质和水流动失控，大量 Na^+ 及水进入细胞而致细胞溶解。

替代补体激活途径　某些激活剂如细菌内毒素、蛇毒、胰酶样酶类、备解素等，在血浆 B 因子、D 因子参与下，跳过 C1、C4、C2 而直接激活 C3，完成补体激活的过程，称为替代补体激活途径（图 2）。参与此途径的有 C3—C9，以及 B 因子、D 因子、备解素（P 因子）等。其中 C3 转化酶和 C5 转化酶的生成及形式不同于传统途径，是其关键问题。

当细菌细胞膜、胰酶样酶等存在时，C3 受水分子作用而构象改变，可表现出 C3b 样活性，通过 Mg^{2+} 可与血浆 B 因子结合，B 因子分子量 93000，结合后可被分子量 25000 的 D 因子催化，水解释出 Ba 片段，残留在 C3 上的 Bb 又可水解 C3，形成 $C\overline{3bBb}$ 复合物，又通过 C3b 而附着于细胞膜，同时结合更多的 B 因子，并进一步被 D 因子催化形成 Bb，从而形成 C3b 依赖性的正反馈环路，$C\overline{3bBb}$ 起了 C3 转化酶的作用。备解素（P）与此转化酶结合则有稳定酶活性的作用，增强 C3b 与

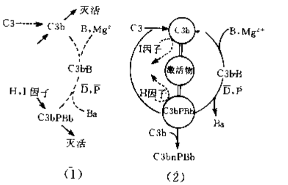


图2　替代补体激活途径

(1) 生理情况下,少量C3b或C3bBb迅速被灭活

(2) 在激活物存在下,C3b不易受I因子的灭活作用,C3bBb不易受H因子的置换作用,使激活途径得以进行

B因子的结合,此时由$C\overline{3bPBb}$进一步酶解C3生成C3b,从而使复合物成为有多个C3b的$C\overline{3bnPBb}$复合物,能与C5结合而发挥C5转化酶活性,因其中Bb能使C5降解为C5a及C5b,从而可进一步启动攻膜复合物的形成。

血清中的H因子能和C3bBb作用而取消其与B因子的结合,使C3b受I因子作用而降解为C3c和C3dg等,丧失C3b活性,故H因子及I因子均有抑制作用而调节着替代补体激活途径。

补体系统的调节　包括两方面:①补体激活过程中形成的活性成分如C4b、C3b、C5b、Bb等都不稳定,除非它们与细胞膜或其他活化的补体成分结合,否则很快失活,因此补体激活后,其裂解细胞的作用仅仅局限于补体活化的部位,而不致扩散开去。②血清中具有多种能抑制或灭活补体活性的物质,能分别与补体的活性成分结合,或能酶解补体,使之失活。较为重要的抑制物或灭活剂简列于下表。

补体系统的抑制物与灭活剂

名　称	作　用
C1抑制剂	破坏$C\bar{1}$的酯酶活性
I因子	裂解C3b和C4b的α链,使之失活
H因子	增强I因子作用,加速Bb从C3bBb解离
C4结合蛋白	协助I因子裂解C4b
过敏毒素灭活因子	裂解C3a、C5a羧端精氨酸使之失活
S蛋白	与C5、6、7复合物结合,使其丧失与细胞膜结合能力

C3b是补体激活过程中的关键成分。正常体内补体系统自身的调节机制既可通过正反馈而扩大其激活补体的效应,也可因I因子、H因子的灭活作用而中止其补体激活过程,因此C3b在体内的自稳功能中起重要作用。

补体的生物学活性　除了具有溶细胞及溶菌作用外,在补体激活过程中产生的酶解片段和复合物尚有多种重要生物学活性。

溶细胞或溶菌作用　通过补体激活途径,可溶解红细胞、血小板、粒细胞等,随动物种类有所不同,豚鼠最强,家兔次之,小鼠最弱。不同种类的细胞,敏感度也有差异,在溶菌时,补体能溶解由抗体包被的革兰阴性细菌(如霍乱弧菌),但不能溶解革兰阳性细菌(如葡萄球菌、分枝杆菌等)。

免疫粘附和免疫调理作用　多种细胞表面有C3b/C4b受体,如B淋巴细胞、中性粒细胞、单核-巨噬细胞、灵长类和人类的红细胞,以及哺乳动物(兔、猫、狗等)的血小板等。已与抗原-抗体复合物结合的C3b/C4b能和这些细胞的相应受体结合,使细胞相互连接,即为免疫粘附。携带C3b的免疫复合物可通过C3b与红细胞结合而引起红细胞聚集;若与血小板结合,则促使血小板释放血管活性胺类和核苷酸;与中性粒细胞或单核-巨噬细胞结合,可增强细胞的吞噬活性,是为免疫调理作用;与B淋巴细胞结合则可增加抗原与细胞的接触,从而增强B淋巴细胞的抗原呈递作用。

过敏毒素活性　C3a和C5a分别是C3和C5 α链的氨基端片段,其羧基端精氨酸与过敏毒素活性密切相关。C3a和C5a能导致多种组织的平滑肌收缩,血管通透性增加,诱导肥大细胞、嗜碱粒细胞释放组胺,使多核白细胞释放溶酶体酶,增强粘膜粘液的分泌等。C5a还有中性粒细胞和单核细胞的趋化作用,其过敏毒素活性强于C3a。通过过敏毒素活性,可释放多种活性物质而介导炎症反应。

C4a的过敏毒素作用低于C3a,而且与C3a之间有交叉抑制现象,可能两者作用于同一受体所致。

补体缺陷　可分获得性与遗传性两类。前者大多由于体内循环免疫复合物所致;后者则因补体相关基因缺陷引起,可见于各补体成分,仅C4结合蛋白、B因子、D因子例外。各种补体缺陷,除C9外,多与疾病相关。大致上有以下三种类型疾病:①遗传性血管水肿是由于$C1_{INH}$缺乏所致。可导致C2和C4过度消耗。由于$C1_{INH}$又是血浆激肽释放酶的天然抑制物,$C1_{INH}$缺乏时,则血浆激肽释放酶活性增强,血浆缓激肽浓度也随之升高。②由免疫复合物形成所致的疾病,如系统性红斑狼疮和肾小球肾炎。多见于C1q、C1r、C1s、C2、C4及$C1_{INH}$缺陷时。③感染,尤其是奈瑟菌感染。

补体系统的遗传研究表明,编码C2、C4和B因子

的基因位于人类主要组织相容性复合体的 HLA 系统内。遗传性补体活性缺失往往是由于基因缺失或基因编码无功能基因产物所致。补体成分有缺陷的病人可能存在编码无功能产物的裸基因(null gene)存在,故缺陷的补体成分不能在血清中测出,或含量极低。除备解素外,补体诸成分均按常染色体等显性遗传方式遗传,纯合子缺陷个体均可发生相关的疾病,但遗传性血管水肿与 $C1_{INH}$缺陷的相关疾病则属例外,系按显性方式遗传。

细胞因子

细胞因子(cytokine)是一类具有免疫调节功能和影响细胞生长的非免疫球蛋白类蛋白质,包括淋巴因子、单核因子、白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、集落刺激因子(CSF)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子(TGF)等。过去发现这些因子均由免疫细胞产生,实际上多种非免疫细胞也能产生,一般以极低浓度就能发挥多种生物学功能及效应。

合成并分泌细胞因子的活化免疫细胞包括淋巴细胞、单核-巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞等。非免疫细胞如血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞,乃至某些肿瘤细胞也可生成。抗原或有丝分裂原的刺激和在感染或炎症时都可产生细胞因子,而且细胞因子之间也有促进或抑制其合成及分泌的作用。

细胞因子常为糖蛋白,其肽链一般由 100 多个氨基酸残基组成,多数以单体形式存在,少数如 IL-5、M-CSF、TGF-β 则以二聚体形式存在。在细胞内合成后分泌出来,一般以旁分泌方式作用于邻近的靶细胞,或作为自分泌作用于产生该因子的细胞,但有时也可通过血液循环而作用于其他细胞。

细胞因子主要通过与细胞表面的高亲和力受体结合而起作用,故体液中极微量(10^{-10}—10^{-15}mol/L)即可出现效应。大多数细胞因子受体属于血细胞生成素受体超家族(hematopoietin receptor superfamily),其结构特征是细胞膜外结构域上有保守的半胱氨酸残基及特征性的-色-丝-X-色-丝-序列。

细胞因子网络是细胞因子之间可通过相互诱生,其受体表达的相互调节,从而表现出各种细胞因子作用的协同、相加或拮抗,此种在生物学效应上的相互影响构成细胞因子网络(cytokine network),其特点为:①一般细胞因子均具有刺激细胞生长的作用,但 IFN-γ、TNF 及 IL-1 则有抑制生长或直接杀伤活性细胞的作用。②大多数细胞因子能作用于 B 或 T 淋巴细胞。③细胞因子对抗体类型的选择和主要组织相容性复合物分子的表达有一定的特异性。④细胞因子对巨噬细胞、粒细胞、NK 细胞和 LAK 细胞的作用有一定的针对性。⑤细胞因子的作用有种系差别。⑥细胞因子除了介导免疫应答外,作用广泛,如刺激破骨细胞的溶骨作用,激活内皮细胞,刺激造血等。⑦大多数细胞因子间有相互增强的作用,但有些有拮抗性的负相调节作用。

细胞因子网络的生物学效应表现在三个水平上:

(1) 细胞因子的相互诱生:大多数细胞因子间促进诱生,如 IL-1 能诱生其他白细胞介素和 INF-γ;IFN-γ 又能诱生 IL-1、IL-8 和 TNF。

(2) 细胞因子受体的调节:大多数细胞因子对其自身受体呈负相调节,IFN-γ则正相调节 TNF 和 IL-2 受体的表达。IL-1、IL-5、IL-6、IL-7 和 TNF 则能促进 IL-2 受体的表达。CSF 与其受体结合后可负相调节其他类型 CSF 的受体。

(3) 细胞因子彼此间生物活性的影响:一种细胞因子能影响另一细胞因子的生物活性,表现为增强(协同或相加)或抑制(拮抗)。IFN-γ 与 TNF,IFN-γ 与 IL-2,IL-2 与 TNF 之间表现协同抑制细胞生长和增强杀伤肿瘤细胞的能力。IL-1、IFN-γ 和 TNF 都能增强 IL-2 诱导 LAK 细胞的增殖,使该细胞数量增多。不同的 CSF 在体内外均有协同促进细胞生长的作用。IFN-γ 能增强 TNF 对人髓细胞样白血病细胞诱导单核细胞分化的能力,也能增强 IFN-α 或 IFN-β 的抗病毒作用;三种干扰素均有增强 TNF 的抗病毒活性。细胞因子在调节免疫效应细胞的功能上也可相互增强或相互抑制。如 TNF、GM-CSF 能增强 IFN-γ 诱导粒细胞抗体依赖的细胞毒性(ADCC 效应);TNF、IFN-γ、IL-1 能增强 IL-2 诱导的淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)活性,而 IFN-α 却抑制 LAK 细胞活性。

细胞因子的命名及分类标准至今尚无合理而统一的意见,因而存在不少的混乱情况,通常几乎都是根据该因子最初被发现时的研究领域而定名,但由于这类分子大多是多功能的,因此一种物质往往有多种名称,很难用一个简单的名称概括其各方面的性质。大致上有人将细胞因子归类于淋巴因子、白细胞介素、干扰素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子及转化生长因子等几大类,然而有些白细胞介素及干扰素应属于淋巴因子,肿瘤坏死因子β实质上就是淋巴因子中的淋巴毒素,集落刺激因子是根据其造血过程中刺激定向造血干细胞形成集落的功能而命名的,但是白细胞介素 1、3、6 等也有集落刺激活性,其至 G-CSF 与其他 CSF 在一级结构上并无同源性,而与 IL-6 却有明显的同源关系。事实上 GM-CSF、IFN-γ 及 *TGF-β* 又都具有白细胞介素活性。因此不少细胞因子的名称仅是反映它

们的最初作用，很难据此分类。然而，既然一种细胞因子有多种作用，很可能这些作用在一定程度上是相互关联的。那么细胞因子的作用，总的看来，似乎在于协调体内各种组织的发生和重建，如淋巴造血形成，各种组织的更新，损伤、感染组织的再生等都是依靠一系列细胞因子的协调而完成的，当然免疫反应组织的协调是其重要的环节。

白细胞介素

白细胞介素（interleukin，IL）简称白介素，以其作为介导白细胞间相互作用的细胞因子而命名，但随着研究的深入，不仅白细胞介素的种类与日俱增，作用也十分广泛，除了介导白细胞间相互作用外，也参与白细胞和其他细胞间的相互作用，如造血干细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、神经细胞、成骨和破骨细胞等。产生IL的细胞除了淋巴细胞、单核－巨噬细胞外，许多种其他细胞也有产生某些IL的功能。

本条目简要介绍目前较为肯定的13种白细胞介素，虽然大多均属糖蛋白，但结构上差异甚大，功能也多种多样，考虑到细胞因子作用的复杂性，还会有更多的白细胞介素被发现，如IL－14—18等，如人体许多细胞可以表达与IL－2类似的IL－15；人$CD4^+$ T细胞能产生IL－17。

白细胞介素－1（IL－1） IL－1旧称淋巴细胞激活因子，为糖蛋白，分子量12 000—18 000，人体有两种形式：IL－1α及IL－1β，前者肽链由159个氨基酸残基组成，后者则为153个氨基酸残基。其基因已克隆成功，并制成重组IL－1。IL－1主要由单核－巨噬细胞产生，以后发现几乎所有的有核细胞在一些诱生剂作用下均有产生IL－1或IL－1样因子的能力。

IL－1功能广泛，具有重要的免疫学效应。作用于巨噬细胞和单核细胞而诱导其产生IL－1和其他细胞因子如肿瘤坏死因子和IL－6等；作用于T淋巴细胞可刺激表达IL－2受体，并产生IL－2及其他细胞因子；作用于B淋巴细胞可诱导其生长、分化、产生免疫球蛋白，并在B细胞对T细胞的抗原呈递反应中发挥重要作用。

IL－1在造血作用中能促进原始骨髓造血干细胞的集落增殖，并诱发造血生长因子释放而促进造血，但有时会抑制造血细胞增殖，发挥造血调节作用。

IL－1是炎症反应的重要介质，能刺激中性粒细胞释放溶酶体酶，增强超氧离子生成；能增强巨噬细胞生成前列腺素；也能刺激成纤维细胞增殖，产生前列腺素及胶原酶等。机体体温升高时，IL－1是主要的内源性致热原。

IL－1可通过多种方式表现其抗肿瘤作用：①增强杀伤细胞活性。②增强产生一些抗肿瘤的细胞因子如IL－2、干扰素。③直接抑制肿瘤细胞生长。

IL－1也可通过特异受体作用于下丘脑而促进促肾上腺皮质激素释放激素的分泌，也可直接作用于垂体前叶促进促肾上腺皮质激素的分泌，甚至直接作用于肾上腺诱导其合成皮质激素，因此是在不同水平上调节了下丘脑－腺垂体－肾上腺皮质轴而发挥其作用。

由于白细胞介素－1功能复杂，而且在多种疾病的过程中，某些细胞内可出现异常合成，可能由于细胞损伤而释放出来，发挥作用而有利于病变的逆转。但如何掌握其作用规律而用于临床实际，尚在进一步探讨中。

白细胞介素－2（IL－2） 是T淋巴细胞分泌的在免疫应答中起重要作用的细胞因子，能促进T细胞增殖。属糖蛋白，结构上有种属差异，人IL－2分子量为15 420，单条肽链由133个氨基酸残基组成。在抗原或丝裂原刺激后，辅助T细胞，主要是$CD4^+$细胞，可合成并分泌IL－2，但须有MHC－Ⅱ类分子相容的抗原呈递细胞或IL－1的存在。

IL－2的免疫功能表现在以下几方面：①促进T细胞，特别是T_C细胞和T_H细胞的分化成熟，维持其持续增殖。②维持NK细胞的增殖，并分泌其他细胞因子，增强其杀伤活性。③较大剂量时可活化B细胞及巨噬细胞。

IL－2的作用是通过靶细胞膜上IL－2受体而实现的，T细胞、B细胞、巨噬细胞，乃至由淋巴因子活化的杀伤细胞（LAK）上均有其受体，是由α、β及γ三条肽链组成三聚体的跨膜蛋白，膜外部分对IL－2有高亲和力，其细胞内信息传递途径尚在研究之中。

IL－2受体在靡清时可脱落而形成可溶性IL－2受体（sIL－2R），仍可与IL－2结合，从而封闭了IL－2对细胞的作用。在一些白血病或艾滋病患者血清中，sIL－2R常增多，病情缓解时下降，从而反映了病情的变化。

免疫缺陷症、肿瘤，乃至某些微生物感染，可使体内IL－2减少，与其免疫功能降低有关，进行IL－2治疗可能有一定疗效。

白细胞介素－3（IL－3） 又称多集落刺激因子，是T淋巴细胞经抗原或丝裂原刺激后而产生的细胞因子，但此因子对造血细胞具有广谱活性，能促进骨髓干细胞及各系祖细胞的分化增殖，刺激各种白细胞及红细胞，乃至组胺产生细胞的活性。IL－3为分子量是

28 000的糖蛋白，其前体肽链由152个氨基酸组成，N端19个氨基酸残基为信号肽。辅助T细胞及诱导T细胞均可合成IL－3，但胎儿组织及骨髓基质细胞不能产生，故与其他集落刺激因子不同。

IL－3主要在造血过程中起重要作用，特别能促进早期造血干细胞的生长和髓系祖细胞的分化与增殖，是通过直接诱导细胞增殖及诱导其他集落刺激因子受体的表达而实现的。IL－3还能促进肥大细胞的增殖分化，诱发T细胞中20α－羟类固醇脱氢酶的合成，这是T细胞成熟的标志，故IL－3可能与T细胞的分化成熟有关。

各种IL－3作用的靶细胞上存在IL－3受体，并随着细胞的成熟而减少，一旦IL－3与膜上少量受体结合即可引发细胞内多种变化而导致靶细胞的分化成熟。

白细胞介素－4(IL－4)　IL－4是由激活的T细胞及肥大细胞产生的细胞因子。人IL－4为分子量近20 000的糖蛋白。据其cDNA推测，人IL－4由129个氨基酸残基组成。

IL－4是活化B淋巴细胞生长的协同刺激物，能诱发B细胞增殖。并具有诱导B细胞MHC－Ⅱ类抗原表达的能力，与其抗原呈递能力的增强有关。此外，还能诱导B细胞由产生IgM转为产生IgG1(即同型转换)及产生IgE。对T细胞，则IL－4有协同生长因子的作用，刺激胸腺细胞生长，特别是CD4⁻8⁻细胞有很强的活性。

虽然早就发现鼠IL－4对肥大细胞的增殖有直接效应，并促进其释放组胺，但人IL－4却不能刺激人肥大细胞生长。

IL－4受体有膜结合型及可溶型两种，前者存在于多种细胞膜上，后者存在于体液中。由于骨髓细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞、内皮细胞、T细胞及B细胞等均有其受体，可见IL－4的功能是相当广泛的，尚能增强造血前体细胞集落的发育及巨噬细胞的成熟与融合等。

白细胞介素－5(IL－5)　原先曾称为T细胞替代因子或B细胞生长因子Ⅱ，以其能诱导B细胞终末分化成免疫球蛋白分泌细胞，促进B细胞生长而得名。人IL－5是分子量20 000—35 000的糖蛋白，肽链中含115个氨基酸残基。由T细胞中T_H－2亚群经丝裂原激活后产生。

IL－5功能广泛，除了能诱导B细胞分化为免疫球蛋白分泌细胞，产生IgG、IgM及IgA外，与硫酸软骨素合用能刺激B细胞增殖，并能提高淋巴细胞中IL－2受体的表达水平，有利于IL－2更好地发挥作用。IL－5还能特异地促进嗜酸粒细胞的终末分化与增殖，有助于过敏反应时嗜酸粒细胞的紧急动员，还能活化嗜碱粒细胞。此外，IL－5尚具有杀伤细胞辅助因子的活性。

白细胞介素－6(IL－6)　是由淋巴细胞及一些非淋巴细胞产生的多功能细胞因子，可调节免疫应答、急性期反应和造血作用。人IL－6是分子量34 000的糖蛋白，其肽链由212个氨基酸残基(包括28个氨基酸的信号肽)组成，与粒细胞集落刺激因子有同源性。T细胞、B细胞、单核细胞、成纤维细胞，乃至一些肿瘤细胞可出现组成性IL－6表达，或应答各种刺激而产生IL－6，发挥广泛的生物活性。

IL－6对淋巴细胞能诱导B细胞分化，激活其IgM、IgG及IgA；又能诱导细胞毒性T细胞的分化与增生，以及IL－2及IL－2受体的表达，促进T细胞生长。与IL－3协同作用而扩增造血干细胞。在炎症或组织损伤的急性应答期，肝细胞合成一些急性期蛋白如C－反应蛋白等受IL－6诱导，而白蛋白则受IL－6的负调节。在肝炎或部分肝切除后，IL－6在肝细胞再生中起调节作用。此外，IL－6尚能诱导神经细胞分化，诱导骨髓细胞瘤生长，诱导肾小球膜细胞生长，却能抑制髓样白血病或乳腺癌细胞系的生长。

IL－6的广泛作用与其受体的广泛表达有关。人IL－6受体是449个氨基酸组成的单链跨膜糖蛋白，许多细胞上还存在gp130跨膜蛋白，可参与IL－6与受体的结合及信息传递，以发挥IL－6的作用。至于尿液、血清中存在的可溶性IL－6受体仅是IL－6受体的胞外部分，也能与IL－6结合，并进一步与gp130结合而发挥IL－6的生物学效应。

白细胞介素－7(IL－7)　是由病毒SV40转化的骨髓细胞系分泌物中提纯而促进淋巴细胞发育增殖的细胞因子。分子量为25 000的糖蛋白，人IL－7的肽链由152个氨基酸残基组成。

IL－7能使新鲜骨髓或髓细胞增殖富集B系细胞，对前B细胞有明显的刺激效应。又能促进T细胞的增殖与分化，胸腺细胞前体或外周血成熟T细胞均可受IL－7作用，因此IL－7成为早期B细胞和T细胞的促分裂因子。此外，IL－7单独或与其他细胞因子协同作用，还可诱导淋巴细胞产生细胞毒性T细胞及LAK细胞活性，可能用于杀伤肿瘤。

白细胞介素－8(IL－8)　是单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及其他非免疫细胞在一些诱生剂作用后而产生的中性粒细胞趋化因子，是炎症的重要介质。有几种不同N端组成的成熟IL－8，人体主要是72个氨基酸残基组成的IL－8，分子量8 359，此外尚有77、69、70

个氨基酸残基组成的次要形式，不同细胞来源的 IL－8 稍有差别。

IL－8 作用于中性粒细胞、T 淋巴细胞及嗜碱粒细胞而有趋化作用，并能活化中性粒细胞，这是通过特异的 IL－8 膜受体而完成的，可以促进表面粘附分子的表达，释放储存酶，引起呼吸爆发，生成活性氧等反应。已证明主要经磷脂酰肌醇代谢方式，导致靶细胞中 Ca^{2+} 升高而发挥其作用。IL－8 对 T 细胞的趋化作用更为敏感；对嗜碱粒细胞的趋化则较差，但能促使其释出组织胺及白三烯，参与炎症反应。

白细胞介素－9（IL－9）　IL－9 是辅助性 T 细胞经丝裂原激活后而产生的细胞因子，为分子量30 000—40 000 的糖蛋白，由 126 个氨基酸残基组成其肽链。

体内 IL－9 主要来源为 T_H－2 细胞及肥大细胞。能诱导 $CD4^+$ T 细胞增殖，并促进髓样细胞系体外增殖，增强骨髓细胞形成红系爆增集落，还可增强肥大细胞生长活性。

白细胞介素－10（IL－10）　IL－10 主要是 T_H－2 细胞产生的对 T_H－1 细胞的细胞因子合成抑制因子，成熟时为分子量是 18 000 的由 160 个氨基酸残基组成的蛋白质。

在丝裂原刺激下，T_H－2 细胞可释出 IL－10，其主要功能是抑制某些免疫细胞产生细胞因子。作用于 T_H－1 细胞时，可抑制 γ 干扰素、IL－2、肿瘤坏死因子 α、IL－1β 等的合成；但也能促进 T 细胞的增殖与成熟；刺激肥大细胞及其祖细胞的增殖，增强肥大细胞活力；此外，还能刺激 B 细胞增殖。

白细胞介素－11（IL－11）　从骨髓基质细胞分泌上清中分离而得到的由 178 个氨基酸残基组成的分子量为 19 000 的细胞因子，与同时分泌的 IL－6、白血病抑制因子不同，命名为 IL－11。

IL－11 的主要活性是促进巨核细胞系造血，刺激早期造血细胞的增殖；也能刺激 T 细胞依赖的 B 细胞的发育，增强 IL－6 依赖的浆细胞瘤的增殖。

白细胞介素－12（IL－12）　IL－12 主要由单核巨噬细胞及 B 淋巴细胞等产生的异二聚体糖蛋白的细胞因子。由 P35 和 P40 两个亚基藉二硫键连接而成。两条肽链分别由 197 及 306 个氨基酸残基组成，总分子量达 70 000。主要由 P35 决定其活性，通过 P40 而结合到相应的膜受体上发挥作用。

IL－12 的主要生物学活性在于诱导 T 细胞和杀伤细胞产生 γ 干扰素，诱导其增殖，并增强其细胞毒作用，诱生 LAK 活性，使 T_H－0 细胞向 T_H－1 方向分化成熟，阻止 T_H－0 向 T_H－2 方向的发育。此类作用或有利于治疗肿瘤及一些细菌或寄生虫的感染。此外，IL－12 与干细胞因子、IL－3、粒细胞集落刺激因子合用时可促进原始干细胞及定向祖细胞的生长、增殖，但不影响分化。

白细胞介素－13（IL－13）　IL－13 是由活化 T 淋巴细胞产生的细胞因子，分子量 10 000—17 000，成熟人 IL－13 肽链由 132 个氨基酸残基组成。其基因在基因组中与 IL－4 基因紧密连锁，功能上也与 IL－4 相似，甚至其受体也与 IL－4 受体共用一个受体亚基，在炎症反应及免疫应答的调节中具有重要意义。

IL－13 的主要功能是对人单核细胞具有 IL－4 样效应，影响细胞形态、表面抗原的表达，强烈抑制细菌脂多糖引起的炎症因子、趋化因子及造血生长因子如 IL－1、IL－6、IL－8、IL－10、肿瘤坏死因子 α 及一些集落刺激因子等。对 B 淋巴细胞，IL－13 的作用也与 IL－4 相似，可促进 B 细胞增殖分化，诱导其合成分泌 IgM、IgG 及 IgE，但 IL－13 并不能活化人 T 细胞，却可作用于 NK 细胞，抑制 IL－2 使其产生干扰素 γ 的作用。

淋巴因子

淋巴因子（lymphokine）是由活化的淋巴细胞所产生的一些细胞因子的总称。淋巴细胞在特异性抗原或有丝分裂原刺激后，能释放出一些具有免疫效应及免疫调节作用的非免疫球蛋白类多肽或蛋白质物质。以往，对于淋巴因子的认识多限于活化的迟发型变态反应 T 细胞（T_{DTH}）再度受抗原激活后所释放的一些能引起迟发型变态反应炎症的介质，或与体内细胞免疫有关的物质。这些介质种类多，各有不同的生物学活性，理化性质差异亦大，但分子结构多不清楚，鉴定方法较粗糙。随着分子生物学的发展，对淋巴因子研究进展很快，发现了大批淋巴因子，对其分子结构也有详尽的了解。目前所指淋巴因子为多种白细胞介素（IL－2，IL－4，IL－5，IL－6 等）、干扰素 γ、肿瘤坏死因子 β，以及粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子等。

与变态反应有关的淋巴因子是 T_{DTH}细胞经特异性抗原激活或致敏而分泌，但其对靶细胞的效应是非特异性的，按其靶细胞的不同，可分以下几类。

作用于巨噬细胞的淋巴因子　重要的如下：

（1）巨噬细胞游动抑制因子（MIF）：不同种属 MIF 分子量不同，人 MIF 为 23 000 的糖蛋白，抗原性很弱。除 T 细胞外，HeLa 细胞、成纤维细胞及传代的 B 细胞等也能自发地产生 MIF。作用于巨噬细胞时，可促进其摄取葡萄糖，增强葡萄糖氧化，加强对死结核杆菌的吞噬，并加强抑制细菌繁殖及杀伤肿瘤细胞等。此类

体外实验结果提示 MIF 与增强抗体的抗感染或抗肿瘤有关。在体内，MIF 可能抑制进入靶细胞区域内的巨噬细胞移动，使其停留在炎症或病原体存在的场所，便于发挥局部作用。

(2) 巨噬细胞趋化因子(MCF)：人、豚鼠和鸟的 MCF 分子量为 12 000—13 000，鼠的则较大。MCF 能吸引游走的巨噬细胞逆浓度差而运动，进入抗原存在的部位，有利于破坏或杀灭病原体。

(3) 巨噬细胞活化因子(MAF)：理化性质似 MIF。MAF 能活化巨噬细胞，促进其代谢，增强其对微生物或肿瘤细胞的杀伤能力，有报道与干扰素 γ 作用相同，是抗感染和抗肿瘤免疫中的重要淋巴因子。使巨噬细胞功能增强后，甚至能消灭一般巨噬细胞所不能消灭的细胞内寄生微生物。

作用于粒细胞的淋巴因子 有作用于中性粒细胞的趋化因子(PCF)、移动抑制因子(LIF)，以及作用于嗜酸粒细胞的趋化因子(ECF)。LIF 能抑制中性粒细胞的运动，但对单核－巨噬细胞无作用。ECF 前体与 MIF 大小相似，在抗原－抗体复合物作用下转化为 ECF，能吸引嗜酸粒细胞。

作用于淋巴细胞的淋巴因子 (1) 促分裂因子(MF)：分子量约 24 000，能刺激正常静止 T 细胞转化为淋巴母细胞，出现有丝分裂。但 B 细胞对 MF 的作用更为敏感。

(2) 转移因子(TF)：分子量在 5 000 以下，其活性部分可能由 12 个氨基酸残基和 3—4 个核糖核苷酸残基组成。能使未致敏的 T 细胞转化成致敏淋巴细胞，其活性一般有种属特异性，但猴或黑猩猩的 TF 制剂对人有作用，大白鼠 TF 也可作用于人，因其分子量小，无免疫原性，能激活 T_{DTH} 细胞增加免疫功能，故曾试用于治疗细胞免疫功能低下的疾病。

作用于其他细胞的淋巴因子 (1) 淋巴毒素(LT)：现已证实，LT 即肿瘤坏死因子 β(TNF－β)。除淋巴细胞外，单核－巨噬细胞、上皮细胞、角质细胞、成纤维细胞、神经细胞及血小板均可产生，是分子量为 25 000 的糖蛋白。与肿瘤坏死因子同源，其编码基因与 TNF－α 的基因紧紧相连，在靶细胞上也有共同的受体。能作用于多种类型带有其受体的靶细胞，发挥细胞毒杀伤作用；此外尚有活化中性粒细胞、嗜酸粒细胞、破骨细胞的作用，引起中性粒细胞趋化和吞噬作用，故 LT 是一种多功能细胞因子。

(2) 皮肤反应因子(SRF)：又称发炎因子，能增强局部血管的反应性，引起血管扩张，有利于吞噬细胞和体液因子的聚集和渗出。注入豚鼠皮内时可出现皮肤硬结和红肿，主要变化是单核细胞浸润为主的炎症反应，与迟发型变态反应中所见者相似。

干扰素

干扰素(Interferon，IFN)是多功能细胞因子，具有诱导细胞产生抗病毒感染的活性，从而抑制病毒复制；此外尚有免疫调节活性及抑制细胞增殖等作用，还有抗肿瘤功能。

不同细胞在不同的诱生剂作用下，可产生不同类型的干扰素；人体可产生 α、β 及 γ 干扰素。由白细胞(特别是单核细胞、巨噬细胞及 B 淋巴细胞)产生的主要是 IFN－α，非造血细胞如成纤维细胞、上皮细胞产生的则为 IFN－β，但两者在结构上属同源，主要由病毒双链 RNA 诱导，细菌等微生物的成分或是一些细胞因子(如 M－CSF、TNF、乃至干扰素本身)也有诱导作用。IFN－γ 则由淋巴细胞产生，与前两种干扰素并非同一家族，受抗原或植物凝集素等诱生剂激活的 T 细胞即可表达 IFN－γ，常和白细胞介素 2 一起生成。人 IFN－α 基因有 α_{I} 和 α_{II} 两个亚族，α_{I} 基因编码 165—166 个氨基酸组成成熟蛋白质，α_{II} 基因则编码 172 个氨基酸组成成熟蛋白质。IFN－β 则为 166 个氨基酸组成的糖蛋白。曾经有人将白细胞介素 6 误认为干扰素 β_2，实际并非干扰素。IFN－γ 是 143 个氨基酸组成的碱性蛋白质单体，天然存在的是同源二聚体。

干扰素发挥作用时，IFN－α 及 β 可能共用同一受体，但 IFN－γ 则与其有完全不同的受体，其作用虽有一些区别，但有不少共同之处，主要是诱导一些蛋白质的表达而完成的。

干扰素的抗病毒作用 以 IFN－α 及 β 的作用强于 IFN－γ。作用于细胞后，调节基因表达，诱导多种特异性蛋白质，有两种蛋白质可能参与抗病毒作用。

(1) 2′，5′－寡聚腺苷酸合成酶：此酶催化 ATP 转化聚合成 2′，5′－寡聚腺苷酸 $ppp(A2'p)_n$，常见为 n＝3 的 pppA2′p5′A2′p5′A，其唯一功能是激活核糖核酸酶 L，从而能降解各种天然存在的单链 RNA，如果使病毒 mRNA 降解而影响其翻译产生蛋白质的过程，则有抗病毒作用。

(2) 双链 RNA 依赖的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶：此种激酶需要双链 RNA 才有活性，能催化蛋白质合成起始因子 2(eIF－2)的 α 亚基进行磷酸化修饰，从而抑制蛋白质合成。此蛋白激酶也能导致细胞内另一分子量为 68 000 的 P68 激酶进行磷酸化而增强其活性，也能催化 eIF－2 的 α 亚基磷酸化而抑制细胞生长。

干扰素的免疫调节作用 IFN－γ 的免疫调节作用要比 IFN－α 及 IFN－β 强 100—1 000 倍，因此在体内

IFN－γ主要发挥多方面的免疫调节功能。

(1) 增强细胞表面主要组织相容性复合体(MHC)Ⅰ类和Ⅱ类分子表达：在混合淋巴细胞培养中产生大量IFN－γ，同时伴有MHCⅠ类和Ⅱ类分子增加。IFN－γ可促使一些兼性抗原呈递细胞表达Ⅱ类分子，如人内皮细胞、成纤维细胞和骨髓单核细胞上人白细胞抗原(HLA)的DR抗原增加，有利于抗原呈递过程。IFN－γ也可诱导上皮细胞和树突细胞表达Ⅰ类和Ⅱ类分子。Ⅰ类分子表达增加将有利于病毒感染细胞或肿瘤细胞与杀伤性T细胞相互作用，导致靶细胞破坏。

(2) 对细胞毒效应细胞的作用：IFN能增强杀伤性T细胞介导的细胞毒效应，如IFN－α可直接抑制$CD4^+$细胞，但能激活$CD8^+$细胞。IFN－γ能增强IL－2受体的表达，IL－2则能促使T细胞分泌更多的IFN－γ，故两者协同调节免疫应答，在增强杀伤性T细胞效应中形成相互依赖、相互影响的IFN－γ与IL－2反应网，增强对靶细胞的杀伤作用。干扰素尚能活化NK细胞，加速靶细胞的裂解。某些肿瘤细胞能诱发NK细胞产生干扰素及NK细胞的细胞毒因子(NKCF)，后者通过干扰素介导可促进对肿瘤细胞的裂解。对于由IL－2诱生的LAK细胞，IFN－γ也有刺激作用而增强其活性。

(3) 增强单核－巨噬细胞的抗感染和杀伤肿瘤细胞活性：活化的巨噬细胞释放的活化因子(MAF)与IFN－γ属同一类物质，能使巨噬细胞活化而增强其对病原微生物及肿瘤细胞的杀伤。杀伤肿瘤细胞时，IFN－γ还可与肿瘤坏死因子(TNF)协同作用，因其能在短期内使TNF受体增多，促使TNF与靶细胞结合而发挥杀伤作用。

(4) 对抗体形成的影响：在小鼠，IFN－γ能诱发产生特异抗体形成细胞，增强脂多糖激活B细胞而分泌IgG_{2a}，但对IgG_{2b}和IgG_3则表现抑制。在抗原致敏前用干扰素处理B细胞，则降低抗体生成，可能与抑制细胞生长有关；当B细胞经抗原致敏后，干扰素则可增强抗体生成。IFN－γ与IL－2对免疫球蛋白分泌有协同作用，它们是启动B细胞活化的两个辅助因子。

干扰素的抗肿瘤作用　干扰素能抑制肿瘤细胞分裂，在细胞生长周期的G_1期可抑制DNA合成及有丝分裂，延长有丝分裂时间。干扰素对肿瘤细胞的作用比对正常细胞强500—1 000倍，其中IFN－γ的抗肿瘤作用比IFN－α或β强，若IFN－γ与IFN－α或β联合应用，则抗肿瘤作用增强，毒性减少，且可增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤或裂解。

干扰素抗肿瘤的作用机制复杂，为多种作用的综合结果。有干扰素直接抑制肿瘤细胞分裂，促使其向正常细胞转化的作用，又有干扰素活化NK细胞、巨噬细胞、杀伤性T细胞及其他免疫细胞的功能，间接作用于肿瘤细胞而使其裂解。在分子水平上，干扰素能作用于癌基因的转录和表达，使其mRNA水平降低，抑制癌基因表达而有抗肿瘤作用。干扰素治疗恶性肿瘤的范围很广，其中对毛细胞白血病(hairy cell leukemia)的效果最佳，对成骨肉瘤及恶性淋巴瘤的效果也较好。

肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)是活化的单核－巨噬细胞所产生的，在体内外对多种肿瘤细胞有显著杀伤或抑制其生长作用的细胞因子。与淋巴毒素(LT)有很多相似的活性，通常将肿瘤坏死因子称为TNF－α，淋巴毒素则称为TNF－β(见“淋巴因子”条)。

TNF－α结构　单体分子量为17000，一般以二聚体或多聚体形式存在，人、兔TNF－α为不含糖基的蛋白质，鼠TNF－α则为糖蛋白。就一级结构而言，人与鼠TNF－α之间有79%同源，而TNF－α与TNF－β之间也有30%同源。

TNF－α的产生　主要由单核－巨噬细胞产生。必须经过两步：①始动激活：用卡介苗、短小棒状杆菌、或酵母多糖等激活细胞。②激活释放：用脂多糖等刺激以诱生TNF－α，并释放之。静止T细胞不能产生TNF－α，经佛波酯或植物凝集素诱导后即可，主要为$CD4^+$T细胞。此外NK细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞及某些肿瘤细胞也能产生。

TNF－α的生物学效应　通过相应受体而发挥作用，如巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肌肉和脂肪细胞，以及一些肿瘤细胞，一般在诱导后能表达两类受体，与TNF－α和TNF－β都能结合而产生作用。

TNF－α的抗肿瘤作用　在体外，TNF－α能直接杀伤肿瘤细胞，可能通过受体进入胞质，激活线粒体上蛋白酶而触发细胞毒效应所致。TNF尚能协同白介素－1或2、干扰素而杀伤肿瘤细胞，如靶细胞经γ干扰素处理可增加TNF受体达2—3倍，使其细胞毒效应加强。此外，TNF－α还能介导单核－巨噬细胞和NK细胞的细胞毒效应，间接杀伤肿瘤细胞；或是抑制一些肿瘤细胞的增殖。在体内，TNF－α可作用于肿瘤内新生的毛细血管和毛细血管后静脉内皮细胞，诱导其表达多种生物学活性，引起肿瘤内血管的病理改变，导致肿瘤组织出血和坏死。此外，TNF－α也能抑制肿瘤诱导的毛细血管内皮迁移，阻碍其血管生成。在体内，TNF－α尚能激活免疫系统发挥其抗肿瘤作用，如增强巨

噬细胞杀伤肿瘤细胞;诱生 NK 细胞;激活细胞毒 T 细胞以增强细胞免疫;促进抗体产生等。

TNF－α的免疫调节作用　(1) TNF－α调节非特异免疫功能:TNF－α输入体内,则肝及成纤维细胞合成 C3、B 因子及 α_1－抗胰凝乳蛋白酶增加。TNF－α还刺激体内释放 IFN－γ、CSF、IL－1 等,有协同增强非特异体液免疫的功能;激活巨噬细胞,增强杀灭胞内菌的能力;也增强调理吞噬及趋化作用等。

(2) TNF－α调节特异性免疫功能:抗原始动激活 T 细胞或 B 细胞后,TNF 受体大量表达,此时 TNF－α就能调节免疫活性细胞的反应性,促进其增殖分化,参与特异性免疫应答。在体液免疫应答的调节上,TNF－α能促进 B 细胞的增殖分化及抗体的分泌,这是与 IL－2 协同作用而完成的。对于细胞免疫应答的调节,TNF－α可调节胸腺细胞的增殖,促进活化 T 细胞的增殖与分化,并使其表面 IL－2 受体表达增加,有利于 IL－2 作用而促进分化增殖,这是通过诱导 κ 基因结合核因子(NFκB)而启动 IL－2 受体 α 链表达所致。

TNF－α的抗微生物感染作用　TNF－α可抵御病原微生物对机体的侵袭,包括细菌、病毒及原虫感染。细菌中,金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、绿脓杆菌、产单核细胞李斯特菌,以及白色念珠菌的感染都可受到 TNF－α不同程度的保护;病毒中已证实能保护疱疹性口炎病毒、脑脊髓炎病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒,以及人类免疫缺陷病毒(HIV)等的感染。TNF－α能直接杀伤病毒感染的细胞,使病毒释出再被机体免疫系统清除,其抗病毒活性可能是通过诱生 IFN－β而发挥作用的。TNF－α对疟原虫及锥虫的感染也有一定的保护作用。

TNF－α介导内毒素的生物学效应　内毒素或脂多糖可增强机体抵抗力和抗肿瘤活性,也表现毒性反应,如发热反应、致死性反应、Shwartzman 反应(全身表现为弥散性血管内凝血),严重者可发生内毒素休克。这些作用在很大程度上是间接通过内源性细胞因子如 TNF－α和 IL－1 而实现的。TNF－α能介导脂多糖对体温的调节作用,影响机体代谢,使血细胞比容升高,血浆葡萄糖浓度下降,乳酸浓度上升,白细胞数减少,红细胞数增加等。TNF－α也参与局部 Shwartzman 反应或介导内毒素休克和组织损伤,并强力诱生 IL－1,在内毒素休克中协同作用。因此应用 TNF 抗体能有效地保护由 TNF－α所引起的毒副反应及休克时出现的多种病理生理改变。

粘附分子

介导细胞与细胞之间相互接触,以及介导细胞和细胞外基质粘附的糖蛋白称为粘附分子(adhesion molecule)。广泛存在于血管内皮细胞、粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等细胞上,参与炎症反应、免疫反应、肿瘤转移,乃至血栓形成等过程。淋巴细胞粘附分子决定了淋巴细胞的游走和定居,对淋巴细胞的活化及其功能的发挥,都具有重要的作用。

现择与免疫反应关系密切者介绍如下。

粘附分子的分类　按结构特征可分以下几类家族。

选凝素(selectin)家族　是涉及白细胞与内皮细胞的粘附分子族,与 T 淋巴细胞粘附于内皮细胞有关。均为高度糖基化的单链跨膜糖蛋白。主要有:①L－选凝素;包括白细胞粘附分子(LAM－1),与淋巴细胞定居于周围淋巴结内特定部位有关。②E－选凝素:如内皮细胞白细胞粘附分子 1(ELAM－1),在活化的血管内皮细胞表达,涉及中性粒细胞及静止 $CD4^+$ 记忆 T 细胞粘附于内皮细胞的过程。

整联蛋白(integrin)家族　均由 α 及 β 亚基组成,根据 β 亚基结构的差别,又可分为 β_1、β_2 及 β_3 等亚家族,均为细胞膜上受体。如各种极晚期抗原(VLA)属 β_1 亚族,能与纤连蛋白(fibronectin)等粘附;淋巴细胞功能相关抗原－1(LFA－1)属 β_2 亚族,表达于 T 细胞表面,能与内皮细胞的细胞间粘附分子(ICAM)结合而粘附。粒细胞表达 LFA－1 障碍时,可导致白细胞粘附缺乏综合征。

免疫球蛋白(immunoglobulin)超家族　结构上均有由两个反向 β 折叠片层通过二硫键而形成的夹心结构。其一级结构与免疫球蛋白之间有很大的同源性。各种细胞间粘附分子(ICAM)属于此家族,能与整联蛋白 LFA－1 结合,从而参与淋巴细胞之间、淋巴细胞与内皮细胞之间的粘附。血管细胞粘附分子(VCAM)则可与单核细胞、淋巴细胞上的 VLA－4 结合。有些分化抗原(CD)实质上起了粘附分子的作用。如 CD31 就属于免疫球蛋白超家族的粘附分子,能介导血小板与内皮细胞的粘附。大量表达于高内皮静脉(HEV)内皮细胞及天然 T 细胞亚群表面,调节它们之间的粘附作用。

其他粘附分子　从结构上未能归类于前述家族的粘附分子尚有多种,如 CD44 表达于白细胞和红细胞表面,结构上与软骨连接蛋白同源,能和透明质酸结合。其特异的单克隆抗体能抑制淋巴细胞与活化的内皮细胞结合,因此 CD44 也可能参与这些细胞之间的粘附。

血管地址素(vascular addressin,VA)是血管内皮细胞表达的粘附分子,能使淋巴细胞粘附于特异淋巴组

织的血管内皮上，以利于进行淋巴细胞再循环。

粘附分子的免疫效应

粘附分子在白细胞聚集中的作用　中性粒细胞在炎症部位聚集有两条途径：①炎症时立即出现的一过性粘附，系由于炎症刺激使中性粒细胞与静脉内皮细胞间的粘附增强所致，此期不需蛋白质合成。②粘附分子在内皮细胞上大量合成，并与活化中性粒细胞上的相应受体结合，故粘附分子对白细胞聚集甚为重要。粘附分子的表达受血小板活化因子(PAF)、补体C5a、脂多糖、肿瘤坏死因子-α及γ干扰素的诱导。粘附分子中，白细胞粘附分子或L-选凝素、ICAM-1起主要作用。聚集时单核-巨噬细胞的移动迟于中性粒细胞，可能由于含粘附分子较少所致。VLA-4等参与单核细胞粘附。

粘附分子对淋巴细胞的移动及聚集作用　VLA-4/VCAM-1、LFA-1/ICAM-1或ICAM-2等介导淋巴细胞与高内皮静脉细胞的粘附。粘附作用不但为T细胞的迁移提供了动力，还能使T细胞固着，为其接受外来刺激取得足够的时间和机会。

粘附分子参与T细胞与内皮细胞的相互作用　T细胞与内皮细胞的相互作用有4个步骤，均涉及粘附分子：①起始粘附较为脆弱，是通过选凝素使浮游的T细胞粘附于内皮细胞，一般发生于毛细血管后静脉，此处血流缓慢，便于粘附。炎症时血管扩张，血流减慢，更有利于粘附。②CD31可激活$CD31^+$T细胞释放整联蛋白介导的粘附信号，此时合成的整联蛋白如VLA-4能与其受体VCAM-1在内皮细胞上微弱结合，但可反馈促进整联蛋白的粘附作用。③整联蛋白介导较强的粘附，系通过与其受体的作用，如VLA-4/VCAM-1、LFA/ICAM-1、LFA/ICAM-2的结合等。④T细胞穿过内皮细胞进入相邻组织，此时整联蛋白功能失效或从细胞上脱落，以致粘附作用减弱，以利于T细胞依次移动。

粘附分子在T细胞的识别、活化和效应中的作用　粘附分子如LFA-1、VLA1—VLA6、CD44等参与T细胞的识别和活化过程。其中LFA-1参与介导粘附，使其能更有效地接受抗原刺激、活化后发生免疫应答，故LFA-1单克隆抗体能抑制混合淋巴细胞反应；VLA对T细胞活化也起作用，而细胞毒性T细胞(CTL)对相应靶细胞的杀伤效应也需有粘附分子介导的细胞间粘附，故LFA-1、CD2、VLA-4的单克隆抗体都能抑制主要组织相容性复合物(HMC)限制性和非限制性的细胞毒作用。

粘附分子在T细胞活化及效应期中的作用可归纳如下：①起始粘附：T细胞通过表面粘附分子与相应细胞受体结合而粘附，有高度可变性，克隆化的CTL对靶细胞的粘附强，而静止T细胞的粘附就很弱。②协同活化：T细胞受体与抗原呈递细胞上的抗原-MHC复合体对T细胞的识别和活化是必需的，但还需粘附分子与配体结合所提供的协同刺激信号，才能使T细胞得以活化。③放大粘附：是T细胞活化后产生大量粘附分子，增强其粘附能力。此种放大粘附是CTL杀伤细胞或T_H细胞作用于B细胞所必需的。④粘附中止。

粘附因子在B细胞活化和抗体产生中的作用　活化T细胞表面有大量粘附分子，对B细胞有很强的粘附力，使活化B细胞的信号得以传递。粘附分子既可调节B细胞向浆细胞转化，又能调节抗体的合成。如ICAM-1、LFA-1、CD2、LFA-3、VLA-4等都参与T细胞和B细胞的相互作用，而ICAM-1和LFA-1的单克隆抗体则抑制浆细胞合成抗体。

抗原

抗原(antigen, Ag)是能激活机体的免疫系统发生免疫应答和产生免疫应答产物，且能在体内或体外与这些产物产生特异性结合反应的物质。因此，抗原具有两种特性：①免疫原性。②免疫反应性。凡同时具备这两种特性者称为完全抗原；而仅有免疫反应性而无免疫原性者则称为半抗原。半抗原一旦与蛋白质载体结合后，就能获得免疫原性。

抗原的免疫原性　它取决于多种因素。首先，抗原物质必须有一定的化学结构复杂性。已知分子量为100 000的明胶，其免疫原性很弱，原因在于它是主要由脂肪族氨基酸所组成，缺乏芳香族氨基酸，稳定性较差，进入机体后易被分解成为小分子多肽。当明胶中连接上芳香族氨基酸如酪氨酸后，就能大大地增强其免疫原性。在抗原分子中某些结构部位对于其免疫原性起着关键作用，这些关键结构必须暴露于分子的表面，才能使抗原有较强的免疫原性。一般具有环状分子结构的蛋白质其免疫原性较直链分子的蛋白质为强；蛋白质的聚合体比单体的免疫原性强。抗原分子表面特殊化学基团的数目，与其在体内被免疫细胞吞噬或其在体内滞留的情况密切相关。因此常将免疫原性较弱的物质吸附在一些大颗粒表面，如氢氧化铝、高岭土等，以增强其免疫原性。

其次，抗原免疫原性的强弱还与抗原分子量的大小有关。抗原的分子量一般在10 000以上，分子量越大，免疫原性越强。这是因为分子量越大，其表面的抗原决定簇就越多，化学结构也较稳定。此外，高分子物质，特别是高分子的胶体物质，在体内不易被破坏或被

排除,故在体内停留的时间较长,能有效地激活免疫系统产生免疫应答。蛋白质往往是免疫原性较强的抗原,聚糖或脂类则常因分子量不够大而较少有免疫抗原性。抗原与机体的种系关系相距越远,差异越大,免疫原性也就越强。例如,病原微生物对人类而言,其间差距很大,故其对人的免疫原性就很强。种系关系较近者则免疫原性弱。如鸭血清蛋白对鸡而言,免疫原性相对地较弱。自身组织通常对机体无免疫原性,但在外伤、感染、药物或电离辐射等作用影响下,其结构成分发生变化后,可以成为自身抗原,引起自身免疫应答或导致自身免疫病的发生。

抗原的特异性 抗原分子上能与抗体发生特异性结合部位称为抗原决定簇,它可决定抗原的特异性。一般而言,一个抗原分子并不是只有一个决定簇,天然抗原物质的分子结构比较复杂,常有多个决定簇。但每一决定簇只决定一种抗原特异性。单个抗原决定簇称为表位(epitope),其大小为5—7个氨基酸残基组成。有的决定簇存在于抗原分子表面,易与抗体发生结合。也有一部分决定簇隐藏在抗原内部,只有当抗原受到理化因素的影响,立体构象受到破坏后,位于抗原内部的决定簇方可暴露出来,表现其抗原特异性。抗原决定簇的作用大致表现在两方面:其一是可被免疫活性细胞所识别,从而激活免疫系统,诱发免疫应答;另一则为与相应抗体结合,决定抗原与抗体间特异性结合反应。所以,抗原的特异性既表现在特定抗原引起机体产生特定免疫应答的免疫原性上,也表现在特定抗原只与其相应抗体或与致敏淋巴细胞发生特异性结合的免疫反应性上。

所谓特异性是指物质之间相互吻合的程度,如彼此间完全或高度吻合,则特异性高,反之则低。抗原的特异性是建立在抗原决定簇分子结构的基础上,抗原决定簇的分子结构应当与抗体的Fab段的抗原结合部位相适应,且密切配合,方能发生有效的结合。其化学性质、组成以及空间构象均与之有关,能够影响抗原的特异性。

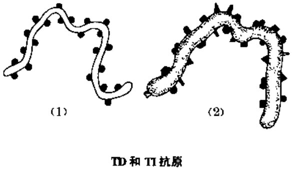
一个抗原分子中能与相应抗体发生特异性结合的抗原决定簇总数,称为抗原结合价。天然抗原分子结构一般都很复杂,分子表面可带有许多相同及不同的抗原决定簇,属于多价抗原。这些决定簇分布于分子表面的突出部位,即肽链的转角处或其末端部。鸡卵白蛋白、牛血清白蛋白和甲腺球蛋白的分子上分别有10个、18个和40个抗原决定簇。每一决定簇又由一定数量的残基所组成,如蛋白质抗原的每一决定簇约有5个氨基酸残基;葡聚糖的决定簇有6个己糖残基组成;核酸的决定簇约含有6—8个核苷酸残基。

抗原的种类

胸腺依赖抗原和非胸腺依赖抗原(见图) 在抗原诱发免疫应答时需要有巨噬细胞及T细胞参加,与B细胞相互作用后引起机体产生抗体的抗原,称为胸腺依赖抗原(TD)。这类抗原占抗原中的绝大多数,如牛血清白蛋白、卵白蛋白、类毒素、绵羊细胞、伤寒杆菌的鞭毛抗原等均属胸腺依赖抗原。其共同的特点是大多为蛋白质,分子量大,表面抗原决定簇多,但每一种的决定簇数量并不多,且分布不均匀。因此这类抗原虽能和B细胞结合,但单独不足以激活B细胞,需要有T细胞参与作用。

一般是先经巨噬细胞吞噬处理抗原,在此过程中除对特异性抗原进行识别外,也有对细胞上MHC分子的识别,呈双重识别,然后将抗原信息提交辅助性T细胞,即进行抗原呈递过程。辅助性T细胞识别抗原的载体部分,B细胞则识别抗原的半抗原部分。经免疫识别过程后,B细胞在T细胞所产生的多种B细胞增殖和分化因子的影响下,发生增殖和分化过程,转化成为具有合成和分泌抗体的浆细胞,形成抗体。

在无胸腺或无T淋巴细胞参与作用的情况下,抗原能直接激活B淋巴细胞,使之活化而形成抗体的抗原,称为非胸腺依赖抗原(TI)。这类抗原往往具有重复相同的化学结构,呈长链,排列密集而有规则的多聚体,能与B淋巴细胞表面的SmIg受体在许多点上结合,形成交联而直接活化B淋巴细胞,不需要T淋巴细胞或其他有关的免疫因子参与作用。经此类抗原所激活的B淋巴细胞只形成IgM型抗体,而不能形成IgG型抗体,也很少诱发记忆细胞。此外,非胸腺依赖抗原不能诱发细胞免疫应答。



TD和TI抗原

(1)TD抗原 (2)TI抗原

实际上,非胸腺依赖抗原所活化的不同发育阶段的B淋巴细胞是有所不同的。在小鼠的实验研究发现有两种不同性质的非胸腺依赖抗原,即TI-1和TI-2。前者一般活化未成熟B细胞;对B细胞亚群Lyb-5$^+$和Lyb-5$^-$细胞均可活化。如脂多糖、纯化蛋白衍化物(PPD)、流产布氏杆菌等均属此类非胸腺依赖抗原。TI-2则仅能激活较为成熟的B细胞;只能

活化小鼠的 Lyb－5$^+$细胞，不能活化 Lyb－5$^-$细胞。属于此类型的非胸腺依赖抗原多为具有重复相同结构的多聚体，如肺炎球菌荚膜多糖、多聚鞭毛蛋白、葡聚糖、左聚糖、聚肌胞苷酸(poly I：C)、聚乙烯吡咯烷、聚蔗糖 Ficoll 等。

根据抗原与机体亲缘关系分类　根据抗原与机体的亲缘关系，可分为异种抗原、同种异体抗原、自身抗原等。同种异体抗原是存在于同一种属中的不同个体间的不同组织抗原。人体或动物的不同个体间组织和细胞成分有遗传学上的差异，由不同的遗传基因所编码，因而在人群或同种动物之中，一个个体的细胞、组织或器官进入另一个体体内，必然要因同种异体抗原上的差异而引起免疫应答。这种免疫应答可表现于两方面：①如受者对输入的同种异体抗原发生反应，表现为移植物排斥反应。②输入的细胞，特别是免疫活性细胞引起受者细胞的损害，发生移植物抗宿主反应(GVHR)。人类红细胞、白细胞和免疫球蛋白上都有同种异体抗原。它们的存在各有其临床实际意义。

医学上有关的抗原　在医学上有重要性的抗原类型很多，如病原微生物及其产物有较强的免疫原性，能诱发相应的抗体。以细菌为例，可有菌体抗原、鞭毛抗原、表面抗原等，其相应抗体尚可作为诊断试剂来鉴别细菌种类。细菌产生的外毒素能刺激机体产生抗体或抗毒素，用甲醛处理外毒素可使其毒性消失而保留免疫原性，成为类毒素，可用以预防由外毒素引起的疾病。常见的人类同种异体抗原包括红细胞上的 ABO 血型抗原和白细胞上的 HLA 抗原，这些抗原在输血、法医检验以及器官移植上均有其重要意义。异嗜性抗原为有些微生物与人体某种组织所共有的抗原成分，是引起免疫病理的物质基础，临床辅助诊断常借助于这种抗原。如传染性单核细胞增多症患者血清中出现的能凝集绵羊红细胞的异嗜性抗体。在人类肿瘤细胞中有些抗原与肿瘤有密切关系，称为肿瘤相关抗原(TAA)。原发性肝癌时出现的甲胎蛋白(αFP)和消化道肿瘤中的癌胚抗原(CEA)都是肿瘤相关抗原。

抗体

抗体(antibody，Ab)是存在于体液中能与抗原进行特异性结合的免疫球蛋白。过去认为抗体即丙种(γ)球蛋白。以后发现抗体不但存在于血清γ球蛋白部分，也可存在于α或β球蛋白。所有的抗体都是免疫球蛋白(immunoglobulin，Ig)，而 Ig 又不一定全是抗体，如多发性骨髓瘤病人血清中所含的均一性免疫球蛋白就没有抗体的全部活性。

抗体的特性　它一般包括：①特异性：抗体只能与其相应的抗原发生结合，而不能与无关的抗原结合，这种结合上的特异性是由抗体的抗原结合部位(免疫球蛋白 V 区的高变区)与抗原决定簇的化学性质、组成以及空间构象、光学构型密切配合有关。②多样性：抗体是由一群不同种类的免疫球蛋白分子所组成，它们的氨基酸顺序、组成以及立体构象既相似又有差异，因而其大小、形状和功能互有差别，绝非单一者。这是由于编码抗体蛋白的基因有多种，它们之间发生重排的方式多样化，因而基因间的组合方式变化多端，再加上基因间的重组和突变，决定了编码的基因产物抗体蛋白类型的多样化。③双重性：抗体一方面可与抗原结合，发挥其免疫功能；另一方面因为它本身也是高分子蛋白质，当其注入异种动物体内时，又具有免疫原性，能产生相应的抗体，即免疫球蛋白具有抗体和抗原的双重作用。如反覆注射异种动物血清时，可能会发生过敏反应。即使在同一个体内，不同抗体形成细胞克隆所产生的 Ig 分子 V 区亦具有不同的抗原特异性，如由 Ig 分子 V_H 和 V_L 高变区氨基酸顺序的不同而产生的抗独特型抗体，也是抗体双重性的体现。

体内抗体的产生　机体产生抗体的过程分为初次反应和再次反应。机体初次接触抗原至体内出现抗体的反应称为初次反应。一般在抗原进入机体后，有一测不出抗体的潜伏期或诱导期。大致在第 5d 左右开始出现抗体，以后抗体量逐渐增多，至 2—3 周时达到高峰。然后缓慢下降，以至完全消失。抗原的免疫原性、剂量、性状、注射途径和方式、以及免疫个体种类等因素均能影响抗体产生的初次反应。再次接触同一抗原所产生反应称再次反应。后者显然与初次反应不同，表现在：①抗体产生快，潜伏期短。②抗体产量高，可比初次反应产生的抗体多几倍至几十倍。再次反应的加速发生是由于以前曾经接受抗原刺激而激活的记忆细胞活化。这种记忆细胞一旦形成，在体内生存时间长，当再次受到同一抗原的刺激即能迅速响应，加快增殖分化，形成浆细胞，迅速地产生抗体。当抗体消失后，再次接触抗原而使抗体迅速产生的反应称为回忆反应。这种抗体产生的动态反应过程在医学实践中有一定的意义。如初次接种疫苗进行预防接种时，必须提前在疾病流行前一段时间内进行，并须接种两次以上，再次免疫则往往只需接种一次即可，并可在疾病流行的前期中进行。此外，应用血清学试验以诊断传染病，常在疾病早期和晚期采取双份血清标本，比较血清中抗体量(滴度或效价)变化，如明显发现第二次标本比第一次的血清滴度高 4 倍或 4 倍以上时，常有诊断意义。

抗体免疫球蛋白在血清中出现的顺序是 IgM 在先，IgG 在后，一般是当 IgM 接近消失时，IgG 达到高峰。这样就有一个由 IgM 转向 IgG 的过程。抗体免疫球蛋白的这种类型转换一般认为是由于产生 IgM 的细胞转换为产生 IgG 细胞的缘故。而此种转换则是由于编码不同免疫球蛋白基因在编码过程中，重链 V 基因和 C 基因连接方式特殊所致。因一个完整重链基因的形式，除 V－D－J 重排外，尚有 S－S 基因重排，使一定类型重链 C 基因和 V－D－J 基因连接。S 基因是胚胎 DNA 中一段功能上能发挥转换重链各类 C 基因表达的核苷酸片段，每一重链 C 基因都有其独特的 S 基因，可能由于 S 基因在序列上相互有一定的类似性，以互补组合方式使 V 区和相应重链 C 基因连接。

抗体的产生既可以天然产生的方式而形成，亦可以人工产生的方式形成抗体。前者如在未经免疫者血清中所存在的天然抗体，或者是在隐性感染者由少量病原微生物所诱发的抗体；后者则是人为地注射特异性抗原所产生的抗体，这种方式是常采用的获得抗体的一种方法。根据所用具体方法的不同则分为多克隆抗体和单克隆抗体。

多克隆抗体 多克隆抗体是指用常规的免疫方法，注射特异性抗原至动物（家兔、豚鼠、羊、马等）体内，经多次免疫后，在动物血清中存有的抗体。已知 B 淋巴细胞表面的抗原受体（SIg）只能识别一种抗原决定簇，从而产生对该决定簇的特异性抗体。动物体内 B 细胞表面的受体众多，据估计一个成熟的小鼠 B 淋巴细胞的表面受体可高达 1×10^7—5×10^7 的纯系型，它们在接受了特异性抗原的多种决定簇的活化后，都能分别发生增殖分化，产生各自的特异性抗体。所以，按常规方法进行免疫而产生的抗体，实际上是多个细胞克隆增殖分化后的结果，属多克隆抗体。与单克隆抗体作比较，用不纯的抗原免疫时，所得到的多克隆抗体亦不纯。从不同动物在不同时间内所得到的多克隆抗体各有不同的化学组成，它是多种种类和亚类免疫球蛋白的混合物，能与抗原上的多个决定簇起反应，发生交叉反应。因此，要得到特异性比较纯一的抗体，往往需要用相应的抗原进行吸收以去除不需要的抗体成分，方可减少交叉反应的发生。此外，由于动物种系的不同，甚至同一种系不同个体的动物，由于对抗原上不同决定簇的反应不尽相同，所获得的抗体在结构亦不相同。同一个体在不同时间的免疫应答性质亦有所不同，所以抗体质量上的差异较大，效果也不够理想，抗体作用的重复性亦不够好，抗体的产量也有限，单位体积内所含抗体量也不够高，因而不能大量供应有效的抗体。多克隆抗体的上述缺点和不足之处均可因单克隆抗体的问世而得到弥补。

单克隆抗体 单克隆抗体是 Köhler 和 Milstein 在 1975 年利用杂交瘤技术而制备的抗体。小鼠骨髓瘤细胞能在体内外无限制地增殖并分泌无抗体活性的免疫球蛋白，而免疫小鼠的脾细胞中含有大量的活化 B 淋巴细胞，具有形成抗体的能力，但不能无限制地增殖传代。采用融合剂如聚乙二醇或其他生物或物理因素可以将这两种细胞融合，成为杂交瘤细胞。利用选择性培养基（HAT 培养基）培养细胞，则仅能使杂交瘤细胞生长。这种细胞具有亲代细胞双方的主要特征，即既可在人工培养时无限增殖，又可产生抗体。由于每一个 B 淋巴细胞只是针对抗原上的一个决定簇产生相应抗体，因此可通过有限稀释法选育由单个细胞增殖而成的细胞克隆。这种细胞克隆只产生完全均一的单一特异性抗体，即称为单克隆抗体。

单克隆抗体有很多是多克隆抗体所不具备的优点，如：①高度的单一性和均一性。②高滴度效价。③免疫时抗原不需要进行提纯，即可获得较纯的抗体。④可获得多种不同特异性（组、型、株）的单克隆抗体。⑤抗体产量高，且可连续生产。这些优点中，尤其是具有高度均一性和特异性的抗体，使其有极为广泛的应用。

抗体的免疫效应 抗体表现一系列的效应功能，从而体现体液免疫应答的生物学活性。在抗体表现其效应功能时，尚可与补体或巨噬细胞协同作用，产生联合效应。

抗体能与细菌的毒素（尤其是外毒素）或酶结合，使后者失去活性，或者与游离的病毒结合，病毒就失去感染易感细胞的能力。这种中和抗体在机体的抗感染免疫上是重要因素。抗体亦能促进吞噬细胞对细菌的吞噬作用，称为调理作用。IgG 抗体的促进吞噬作用不仅可通过抗原、抗体和补体 C3b 复合物与中性粒细胞或巨噬细胞表面的 C3b 受体结合，也能直接结合到这些吞噬细胞表面的 Fc 受体上，从而加强吞噬细胞的吞噬作用。IgM 抗体的调理作用则主要是通过补体介导而吸附到吞噬细胞上。抗体还可引起带有抗原靶细胞的裂解。有补体依赖的细胞溶解和抗体依赖的细胞毒性（ADCC）两种细胞溶解。前者为抗体与抗原结合，通过补体传统激活途径使补体活化，从而将细胞裂解；后者则是抗体包被在带有抗原的靶细胞上，并与带有 IgG－Fc 受体的杀伤细胞结合，使靶细胞裂解。这种细胞溶解方式需要有抗体和淋巴细胞两者共同参与，所以从某种意义上来说，它在体液免疫应答和细胞免疫应答之间架起一座桥梁，表明这两类免疫应答是不能截然分开的。

免疫损伤　抗体的产生除对机体表现有利作用的一面外，在另一方面也能导致体内的免疫损伤，免疫损伤的发生往往和一些疾病的发病有关。由于 IgE 抗体能吸附在肥大细胞和嗜碱粒细胞上，使细胞致敏。当抗原再次进入体内与细胞表面的 IgE 结合，可促使胞质内颗粒脱落，释放组胺等活性物质，引起 I 型变态反应的症状。当抗原与抗体（IgG、IgM）复合物的大小约为 19S 时（抗原少量过剩），不易排出体外或被吞噬细胞清除，复合物沉集于小血管的基膜上，可引起局部炎症和组织损伤。

抗原－抗体反应

抗原与其相对应抗体发生的特异性结合，形成可逆性的抗原－抗体复合物的全过程，称为抗原－抗体反应（antigen－antibody reaction）。抗原与抗体在体外的结合反应可因抗原的物理性状的不同以及参与反应的介质的差异，而出现沉淀、凝集、溶细胞（溶血、溶菌等）、补体结合以及毒素中和、病毒中和等反应，这些反应均可以在体外用特定的方法显示。

抗原－抗体反应有与其他物质间相互结合所不同的特点，表现在以下几方面：

特异性结合　特异性结合与两者分子构象上互补的特点以及两者之间电荷的吸引有关。特异性结合的基础即在于抗原决定簇与抗体免疫球蛋白分子的高变区间在结构上的互补适应，构成"锁与钥匙"的关系，然后通过范德华（van der Waals）力、静电引力、氢键和疏水作用等短距引力而结合。结合时共价键不起作用。

可逆性的表面结合　抗原与抗体的结合是分子表面的结合，稳定而可逆。在一定条件下，已结合的抗原－抗体复合物又可解离。解离的程度因抗体的结合部位与抗原决定簇的三维空间构象适合程度而异。如适合性好，两者结合紧密，可逆性低，这种抗体称为高亲和性抗体。适合性差时很容易解离，此抗体称低亲和性抗体。亲合力常数可用下列平衡反应表示：

$$[Ag]+[Ab]\rightleftharpoons[Ag\cdot Ab]$$

由质量作用定律得出：

$$亲和力常数\ K=\frac{[Ag\cdot Ab]}{[Ag][Ab]}$$

其中[Ag]是抗原决定簇浓度；[Ab]是抗体结合部位浓度；[Ag·Ab]是抗原－抗体复合物的浓度。由上式中可见：当抗体具有高亲和力常数时，抗体结合抗原决定簇的能力就强，反之则低。同时亦可见抗原的浓度对结合有重要影响。

适当浓度比例下的结合　只有当抗原和抗体两者的浓度比例适合时，才可出现最大程度的结合，且在适合浓度比例下，才出现可见的结合反应。以沉淀反应为例，比例适合时，沉淀物产生快，量多；比例不适合，不论抗原或抗体过多，沉淀物产生少或不出现沉淀。如按沉淀物中抗原与抗体分子比例关系来区分，可依次表现为抗体过剩区、平衡区和抗原过剩区。其中平衡区即为抗原与抗体浓度比例适合的范围，在此区内一般可出现最大程度的可见沉淀，沉淀物体积大且量亦多，上清液中无游离的抗原或抗体。抗原过剩或抗体过剩区中，沉淀物体积小、量少，上清液中有游离的抗原或抗体，若抗原或抗体极度过剩，则根本不能形成沉淀。已形成的抗原－抗体复合物在加入过量抗原或抗体造成过剩情况时，可再行解离。

抗原与抗体的结合反应一般按两个阶段的方式进行。第一阶段为抗原与抗体的特异性结合，此阶段时程短暂，在数秒至数分钟内进行，虽有抗原与抗体的结合，但无可见的反应发生。第二阶段紧继第一阶段发生，为时较长，由数分钟、数小时至数日。常出现可见反应，表现为凝集、沉淀、细胞溶解、毒素中和等。这两个阶段之间一般无明显的界限，往往在第一阶段尚未全部完成时，即已开始了反应的第二阶段。

体外抗原－抗体反应受到多种因素的影响，其中电解质至关重要。抗原和抗体一般均为蛋白质，具有极性基团（如羧基、氨基），极性基团与水有强亲合力，故蛋白质一般为亲水胶体。由于蛋白质胶体颗粒表面带有相同电荷，相互排斥，故能均匀地分布于溶液之中，且颗粒外被有水层，故比疏水颗粒稳定。抗原和抗体均有相应的极性基团，抗原与抗体发生特异性结合主要是这些极性基团的相互作用。电解质则会影响两者结合。如有适当浓度的电解质存在，由于电解质中离子的中和作用，可使胶体颗粒表面的电势下降，影响其溶解性，而出现肉眼可见的凝集或沉淀等。温度对抗原－抗体反应的第二阶段的影响甚大。在较高温度下，反应速度加快，反应现象加速出现；但温度过高（56℃以上），抗原或抗体都将变性而影响其特异结合。一般常置 37℃中反应。适当振摇，可增加抗原与抗体的接触机会。合适的 pH（pH6～8）是抗原－抗体反应的重要条件之一。pH 过高或过低均可影响抗原与抗体的结合反应。在 pH3 左右时，因接近于细菌的等电点，引起非特异性的酸性凝集而出现假阳性结果。

免疫应答

免疫应答（immune response）是免疫系统实施其免

疫功能的具体表现,它是免疫淋巴细胞对抗原分子的识别、活化、增殖、分化以及产生效应的过程。这一过程牵涉到多种细胞的相互作用,并有一些免疫分子参与作用。它包括免疫的发生、发展、结局和调控的全过程,始于抗原的进入机体,而以免疫的形成告终。全过程分为:①淋巴细胞对于抗原的免疫识别。②淋巴细胞的活化。③免疫效应细胞和免疫分子的效应作用这三个主要阶段。过程按两条轴线运行,一条以B淋巴细胞活动为主的体液免疫应答;另一条则是以T淋巴细胞活动为主的细胞免疫应答。在正常情况下,这两条轴线密切配合,相互协同,相互制约,从而维持机体内环境的相对稳定。免疫功能失调,则可导致组织免疫损伤,如变态反应或自身免疫性疾病。

根据免疫识别能力的粗细和免疫效应的高低,可将免疫应答分为非特异性免疫应答和特异性免疫应答。前者的识别能力较为粗略,效应效率较低,常为种的特征,在出生时即已具备,如吞噬作用及炎症反应等。后者则有高度的分辨识别能力和强大的效应功能,且在再次遇到同一抗原时,免疫应答加速、加强。这两类免疫应答在整个机体的免疫过程中关系密切,不可分割。

特异性免疫应答的特性 其特性有别于非特异性免疫应答,主要有三项:①特异性,指免疫应答产物仅与诱发免疫应答的相同或相似结构分子发生反应的高度鉴别选择性。Landsteiner首先提出特异性免疫应答具有特异性的特点,证实抗体能鉴别在分子结构上极为相近的物质。实际上,免疫应答可鉴别不同种属的抗原(种属特异性)、不同个体抗原(个体特异性)以及不同脏器中的抗原(器官特异性)。②多样性,指免疫应答中有多种类型的细胞及细胞的产物参与作用,发生多种形式的反应,如抗体的产生,它不仅表现为与相应抗原的结合,在抗体的功能和作用上也表现多样性。抗体的多样性为机体提供了高度的免疫自稳控制,使机体对体内外环境中千差万别的抗原刺激,表现高度的适应性。③记忆性,当机体接受初次抗原刺激后,若再次接受相同抗原的刺激,就会针对该抗原产生比初次抗原刺激更为迅速而强烈的反应。这是因为在初次抗原刺激后,可以诱发体内免疫记忆细胞的形成,并在体内生存的时间较长,当再次受到抗原刺激后它们能够迅速响应,增殖分化加快,形成浆细胞,迅速产生抗体。

免疫识别 免疫识别是指免疫系统对于抗原物质的辨识和认可,即首先在辨识自身抗原或非己抗原物质的基础上,对自身抗原不起反应而对非己抗原物质发生免疫应答。所以免疫识别是产生免疫应答的先决条件,也是免疫应答产生的感应阶段。

抗原和相应免疫活性细胞上受体的分子构象互补,是发生免疫识别中辨识的物质基础。即由免疫活性细胞细胞膜上的抗原结合受体(B细胞细胞膜上的表面膜免疫球蛋白或T细胞膜上的T细胞受体等)与抗原分子中的特异性抗原决定簇发生分子构象上极为配合的结合,从而活化一系列细胞内反应,并涉及细胞与细胞间的相互作用,以及一些所谓"传达分子"(communication molecules)的产生(如由免疫细胞所产生的细胞因子),最终形成免疫应答。所以当抗原诱发特异性免疫应答时,往往需要两种或两种以上的识别和传导信号,才会出现正常的免疫应答。

免疫活性细胞对于抗原的识别并不仅限于识别特异性异种抗原分子上的抗原决定簇,而且必须同时识别抗原呈递细胞(APC)或靶细胞上的主要组织相容性复合体(MHC)分子。如$CD4^+$ T细胞在识别抗原的同时,并且识别APC细胞上的MHCⅡ类分子;$CD8^+$ T细胞需同时识别靶细胞上的MHCⅠ类分子。这种情况通称"双重识别"(dual recognition),是免疫识别中的一种特殊情况,也是免疫应答能否发生的先决条件。凡是必须同时识别特异性抗原和MHC分子才能发生免疫应答者,就认为这一免疫应答受到MHC限制(MHC restriction)。

"自我"和"非我"抗原的免疫识别 机体的免疫系统能对"非我"的外来抗原产生反应,而对"自我"的自身抗原不产生反应或产生微弱反应,这种现象称为"自我和非我的鉴别"(self-nonself discrimination)或自身耐受(self tolerance)。Burnet认为在胚胎时期,由于细胞高度分化,产生具有不同反应性的细胞克隆。如在胚胎期某些细胞克隆与其特异性抗原相遇,则该克隆被抑制或被破坏。出生后再遇到这种抗原时即表现为免疫耐受性。自身抗原在胚胎期就已存在,因此对自身抗原起反应的克隆均被抑制、破坏或清除,故在出生后就因无对自身抗原起反应的克隆而不对自身抗原发生免疫应答,从而产生自身耐受性。自身耐受性虽表现为对自身抗原的免疫耐受性,实际上是因体内缺少对自身抗原起反应的细胞克隆,所以亦可称为"克隆缺失"。

非胸腺依赖抗原的免疫识别 这类识别主要通过B淋巴细胞膜上的表面膜免疫球蛋白(SmIg)来完成。非胸腺依赖抗原多为具有重复相同化学结构的分子,常呈长链,排列密集而有规则的多聚体物质,如脂多糖、肺炎球菌荚膜聚糖、多聚鞭毛蛋白等。这种多聚体能与B淋巴细胞表面的SmIg分子中的Fab段在许多点上发生特异性结合,因SmIg分子的Fab段游离在细

胞膜外，而 Fc 段则插入细胞中。因之，在 SmIg 分子与抗原间架起桥梁并使之聚合，即发生交联作用，扰乱了细胞膜的结构功能，产生信号，直接使 B 淋巴细胞活化，不需要有 T 淋巴细胞或其他细胞因子的辅助或传送信息的作用。

胸腺依赖抗原的免疫识别 此种识别涉及多种细胞间的相互作用以及传达分子的参与。首先，这种抗原在被抗原呈递细胞（APC）摄入处理而酶解以后，形成多肽片段，并与 APC 细胞上的 MHCⅡ类分子或杀伤性 T 细胞所作用的靶细胞上 MHCⅠ类分子相结合，构成复合体。存在于 T 淋巴细胞表面的 T 细胞受体（TCR）则与 T 淋巴细胞膜上的分化抗原 CD3 分子以非共价键结合成一复合体。这两种复合体由于具有分子结构上的相配合性，故能在 T 淋巴细胞和 APC 细胞或靶细胞之间发生特异性结合，从而形成免疫识别。

在邻近 TCR－CD3 复合体所在地的 T 淋巴细胞膜上尚有 CD4 或 CD8 分子。这些分化抗原可以与 MHCⅠ类或Ⅱ类分子的网架处（即不是 TCR－CD3 复合体相结合处）结合，从而稳定 MHC 分子与 TCR－CD3 复合体的相互作用，或在 T 淋巴细胞活化时通过细胞膜发生信号的过程中起作用。最近研究表明，由原癌基因 *lck* 所编码并且仅在 T 细胞表达的酪氨酸蛋白激酶（TPK）或 $P56^{lck}$ 能够起到促使 CD4/CD8 分子趋向 MHC 分子的作用。

胸腺依赖抗原的免疫识别中，粘附分子能促使 T 淋巴细胞与其相互作用的细胞接触，起到触发传递信号的作用。如存在于 T 淋巴细胞表面的白细胞功能相关抗原－1（LFA－1）和相互作用细胞上的细胞间粘附分子－1（ICAM－1）或 CD54，T 淋巴细胞表面的 CD2 和相互作用细胞上 LFA－3 或 CD58 相结合。

淋巴细胞活化 淋巴细胞活化是指免疫活性细胞（T 细胞和 B 细胞）在识别了抗原呈递细胞或靶细胞上的特异性抗原和 MHC 分子后，发生一系列生化过程和形态及生理功能的演变，导致淋巴细胞增殖及产生多种效应的过程。

T 细胞活化 起始于 T 细胞表面的 TCR－CD3 复合体与靶细胞上的特异性抗原及 MHCⅠ类分子（T_C 细胞）或与抗原呈递细胞（如巨噬细胞）上的特异性抗原及 MHCⅠ类分子相结合，从而产生信号，T 细胞得以开始活化。此时作为抗原呈递细胞的巨噬细胞尚可分泌 IL－1，IL－1 作用于抗原活化的 T 细胞，促成其增殖分化，产生 IL－2 和使 IL－2 受体表达。活化的 T 细胞在此反应过程基础上再进一步增殖分化。在 T 细胞活化的增殖分化过程中，形态上由小原淋巴细胞转变为原淋巴细胞，同时 ^3H－标记的胸腺嘧啶核苷参入率增高，提示 DNA 合成增强。

T 细胞受体与特异性抗原及 MHC 分子在细胞膜上结合，能激活膜内磷脂酶 C，催化磷脂酰肌醇二磷酸降解成肌醇三磷酸及甘油二酯，作为第二信使，胞液内 Ca^{2+} 浓度升高，并通过一些蛋白激酶催化一些蛋白质及酶的磷酸化，诱导有关基因的复制与转录，导致 T 细胞活化乃至增殖。由于 IL－2 及 IL－2 受体的基因表达增强，可在后续过程中发挥重要作用。同时胞液内 Ca^{2+} 浓度的增加，对于 T 细胞获得特异性杀伤靶细胞的能力也有关。

B 细胞活化 B 细胞经抗原刺激而发生活化、增殖及分化的过程较为复杂，需有 T 细胞及其分泌的多种细胞因子的协同作用。B 细胞在活化过程中，细胞膜上相继有多种细胞因子受体的表达，从而使 B 细胞能对细胞因子起反应。静止期 B 细胞在抗原的激活作用下转变为 G_1 期细胞，受到 IL－1、IL－2、IL－4 及 IFN－γ 作用的影响，即向 S 期进展。已进入 M 期的细胞在 IL－1、IL－2、IL－4、IL－5、IL－6 和 IFN－γ 的影响后，即可形成浆母细胞，并进一步转变为浆细胞，合成和分泌免疫球蛋白。

免疫效应 免疫效应是指在免疫应答中形成的免疫效应细胞（或致敏淋巴细胞）和免疫效应分子（如抗体）与相应抗原或带有抗原的靶细胞结合而发挥特异性免疫功能作用的过程。在此过程中，抗原将成为被作用的对象。致敏淋巴细胞或抗体与抗原作用，产生特异性细胞免疫应答和体液免疫应答。这些免疫应答又将反过来作用于抗原，从而将抗原排除或销毁，达到免疫的最终目的。但是反应的结果可表现出对机体有利或不利的后果，即可表现为免疫保护或免疫损伤。在免疫保护上可表现为抗感染免疫和抗肿瘤免疫；在免疫病理上则可出现自身免疫、变态反应、移植排斥反应、移植物抗宿主反应（GVHR）等。

T 细胞介导的免疫效应 T 细胞介导的细胞免疫基本上由两类细胞亚群来体现其免疫效应。

（1）$CD4^+$ T 细胞参与的炎症反应：当抗原再次进入已致敏的机体，经 24—48h 可出现以 T 细胞介导并兼有巨噬细胞参与的特异性炎症反应，以迟发型变态反应为其主要表现，故 $CD4^+$ T 细胞亦可称为迟发型变态反应 T 细胞（T_{DTH}）。T_{DTH} 细胞可释放多种淋巴因子作用于其他细胞，特别是作用于巨噬细胞，从而表现多种效应与功能。就其作用而言，大致可归纳为调节效应和促进生长与增殖的作用。如巨噬细胞移动抑制因子（MIF）、巨噬细胞活化因子（MAF）、巨噬细胞趋化因子（MCF）等能使巨噬细胞大量聚集、活化，并不断吸引血液中的巨噬细胞及其他细胞（如多形核白细胞）移往

局部。此时巨噬细胞表现并发挥强大的吞噬和杀伤能力,形成活化的巨噬细胞。这种炎症反应的诱发具有特异性,由特异性抗原所诱发,但是活化巨噬细胞的效应作用则无特异性,其作用与抗原无关。

(2) $CD8^+$ T细胞介导的细胞毒作用:这类免疫效应细胞对靶细胞的裂解作用具有特异性,需要由抗原致敏后才能对带有抗原的靶细胞产生杀伤作用。$CD8^+$ T细胞在表达其特异性杀伤作用尚需受到MHC的限制。其杀伤过程大致可分为三个阶段:①效应细胞与靶细胞直接接触。②两种细胞接触后,靶细胞开始不可逆的损伤过程,最终被裂解。③效应细胞与已损伤的靶细胞解离,再与新的靶细胞结合,重新开始新的裂解周期。

靶细胞裂解过程中,两细胞结合时要求有 Mg^{2+} 存在。靶细胞发生进行性裂解过程时则需有 Ca^{2+}。由于在靶细胞膜上已造成不可逆的损伤,使细胞膜通透性发生改变,引起细胞内渗透压的改变,K^+ 渗出,Na^+ 渗入,致使靶细胞肿胀,乃至裂解和死亡。近年来的研究表明,在效应细胞胞质内存有一种能够穿透细胞膜的穿孔蛋白(pore forming protein),能在靶细胞膜上形成孔洞,使靶细胞裂解。

B细胞介导的免疫效应 B细胞介导的免疫效应主要表现在抗体的效应功能上,同时也体现了体液免疫应答的生物学活性。在抗体表现其效应功能时,往往尚可与补体或巨噬细胞协同作用,产生联合效应。

(1) 中和作用:表现中和作用的抗体能与细菌毒素(尤为外毒素)或细菌产生的侵袭酶类发生特异性结合,使后者失去活性。病毒感染后所产生的中和抗体可与游离于细胞外的病毒颗粒结合,使病毒失去感染易感细胞的能力。这类抗体在机体的抗感染免疫上是一种重要因素。

(2) 调理作用:抗体能促进吞噬细胞对细菌的吞噬作用,此种抗体称为调理素,主要是IgG和IgM,其中IgM的调理作用较强,比IgG大500—1 000倍。IgG型抗体促进吞噬作用不仅通过抗原、抗体和补体C3b复合物与巨噬细胞或粒细胞表面的C3b受体结合,也能直接结合到这些吞噬细胞表面的Fc受体上,从而加强吞噬细胞的吞噬作用。IgM型抗体的调理作用则主要通过补体的介导而吸附到吞噬细胞上,即通过C3b的形成结合到巨噬细胞表面的C3b受体而促进吞噬作用。

(3) 细胞溶解:抗体导致带有抗原靶细胞的裂解大致有两种方式:①补体依赖的细胞溶解:IgM和一些IgG与抗原结合后,通过补体的传统激活途径使补体活化,最后使细胞裂解。一分子的IgM即可激活补体,而IgG则至少要有两分子才能使补体活化。在活化过程中C1—C9均陆续地参与反应,最后在靶细胞细胞膜上形成小孔,破坏了膜的渗透屏障,导致细胞崩裂。有些微生物(如霍乱弧菌、支原体等)感染后所产生的抗体常有此种细胞溶解作用。②抗体依赖的细胞毒作用(ADCC):抗体可包被在带有抗原的靶细胞上,并与带有IgG Fc受体的K细胞发生结合(通过IgG与IgG-Fc受体间的非特异性结合),使靶细胞失去保持细胞正常渗透压的能力,导致细胞裂解。ADCC作用可能在肿瘤免疫、自身免疫、移植排斥反应的发生机制上起到一定的作用。

T细胞受体

存在于T淋巴细胞表面用以识别抗原的受体,即为T细胞受体(T cell receptor,TCR)。严格地应称为T细胞抗原识别受体或T细胞抗原受体。T细胞对抗原的识别是双重识别,因为T细胞要能识别抗原呈递细胞(APC)表面的抗原,而且要同时识别其主要组织相容性复合物(MHC),才能使T细胞活化。此种双重识别有赖于T细胞受体。

T细胞受体的结构与作用 TCR均属糖蛋白。多数是由α及β肽链通过二硫键连接而形成的异二聚体。少数(未成熟或皮肤中的)T细胞由γ链或δ链参与组成异二聚体。从DNA序列推测各肽链的氨基酸组成,α链有286个氨基酸残基,β链有283个氨基酸残基,结构上N端为可变区(V区),由88—98个氨基酸组成,C端为恒定区(C区),由87—113个氨基酸组成,两者藉14—21个氨基酸残基的结合区(J区)连接,C区后部通过连接肽(Cp区)进入跨膜区,由20—24个氨基酸残基组成,穿过细胞膜,进入胞质则为5—12个氨基酸组成的短肽链(Cy区)。其V区颇似免疫球蛋白V区,有结构域及高变区,是免疫球蛋白的同源单位。

TCR分子在T细胞膜上与T细胞的分化抗原CD3非共价结合成复合体,有利于稳定TCR的构象。如以抗CD3处理T细胞则能诱发T细胞增殖,需 Ca^{2+} 存在,因此推测TCR-CD3复合体形成可能有利于产生 Ca^{2+} 通道。

在邻近TCR-CD3复合体所在地的T细胞膜上尚有CD4或CD8分子。这些分子除与T细胞的MHC限制有关外,对T细胞的活化也起着重要的辅助作用。它们可以与Ⅰ类或Ⅱ类MHC分子的网架处(即不是与TCR-CD3复合体相结合之处)结合,从而稳定MHC分子与TCR-CD3复合体的相互作用,或在T细胞活化

时通过细胞膜发生信号的过程中起着重要的作用。然而 CD4/CD8 分子要体现它们在 T 细胞活化中的作用，先决条件是它们必须尽量趋向抗原 - TCR - MHC 分子三者的结合物，并在 MHC 分子上的网架处结合。由原癌基因 *lck* 所编码并仅在 T 细胞中表达的酪氨酸蛋白激酶或 $P56^{lck}$ 能够起到使 CD4/CD8 分子趋向 MHC 分子的作用。

对于胸腺依赖抗原的识别，还和一些粘附分子有关。这些分子能够促使 T 细胞与其相互作用的细胞发生接触，便于起到触发传递信号的作用。如存在于 T 细胞表面的白细胞功能相关抗原 - 1(LFA - 1)和相互作用细胞上的细胞间粘附分子 - 1(ICAM - 1)或 CD54，T 细胞表面的 CD2 分子和相互作用细胞上的 LFA - 3 或 CD58，前者为 T 细胞上的受体，后者则为其配体，两者可以发生结合。此外，尚有 CD44 分子则与白细胞的粘附作用和 T 细胞的活化有关。

T 细胞受体的基因结构与重排　TCR 各种肽链分别由 α、β、γ 和 δ 基因所编码。由于均属免疫球蛋白基因超家族，也由可变区(V)、连接区(J)和恒定区(C)的基因片段组成，在 β 链和 δ 链基因中还有多变区 D 片段。基因簇各片段在胚系状态时由非编码序列隔开，而在 T 细胞发育时，基因片段进行重排，以 V - (D) - J 连接的方式形成功能基因。各基因链分别定位于不同的染色体部位，人类 α 基因位于 14 号染色体，β 基因在 7 号染色体长臂，γ 基因在其短臂，δ 基因则穿插在 α 基因之间。在胚系时期，α 链有 50—100 个 V 片段，60—80 个 J 片段；β 链有 75—100 个 V 片段，13 个 J 片段及 2 个 D 片段；γ 及 δ 链则较少，γ 链有 9 个 V 片段及 5 个 J 片段；δ 链基因则仅有 6 个 V 片段及 3 个 D、3 个 J 基因片段。虽然组合变异性较免疫球蛋白小，尤其是 γ、δ 链组合变异仅 50 种左右，但实际上由于结合部 N 序列变异较大，最终的多样性并不比免疫球蛋白逊色。至于各链的恒定区(C 区)基因则少得多，C_α 仅有一个，C_β 有 $C_{\beta1}$ 及 $C_{\beta2}$ 两个基因，分别与 $D_{\beta1}$、$J_{\beta1}$ 以及 $D_{\beta2}$、$J_{\beta2}$ 组成 2 个复制单位，碱基顺序也十分近似，均由四个外显子组成。C_γ 在人类也有 $C_{\gamma1}$ 及 $C_{\gamma2}$ 两个基因片段。

在 TCR 基因重排时，所有胚系基因的 V、D、J 片段下游的特异核苷酸序列，在 T 淋巴细胞分化过程中被重组酶识别而进行酶切，从而使必要的相应片段连接起来，完成基因重排，形成具有组织特异性的基因结构。由于在重排过程中，有时在同一号的一对染色体之间还会有基因片断的交换，有时还会部分基因片段倒位，从而更增多了 TCR 基因结构的多样性。由此可见，通过 V、D、J 基因片段重排时的不同组合、拼接时变化、形成多种多样的可变区基因，再与不同的恒区基因结合，可以形成的 TCR 基因就十分多了。

TCR 在 T 细胞发育过程中的变化　小鼠 T 细胞的胸腺成熟过程中，早期未见 TCR 基因重排，14d 胚胎中 T 细胞可见有 γ 及 δ 链基因转录产物，15d 出现无功能短 β 链 mRNA，16d 则 α 链基因转录，但 γ 和 δ 链 mRNA 反而减少，而 β 链 mRNA 增加较快，持续至出生。17d 时 α 链基因表达呈高水平，T 细胞表面出现 TCR。可见 TCR 基因重排顺序为 γ - δ - β - α，重排后转录也按此顺序进行。

在 T 细胞发育过程中，未进入胸腺的前 T 细胞出现 TCRγ - δ 重排，如无功能，则未成熟的 $CD4^-$、$CD8^-$ T 细胞进入胸腺皮质，进行 α 及 β 重排。重排成功，则细胞发生胸腺内的选择过程，有些细胞消亡，有些发育成不同类型的细胞，如 $CD4^-CD8^+$ T 细胞和 $CD4^+CD8^+$ T 细胞，均带有 α - β 异二聚体，前者在胸腺内进一步分化成具有杀伤功能的 α - βT 细胞，后者丧失 CD8，成为 $CD4^+CD8^-$ T 细胞，成为具有辅助功能的 α - βT 细胞。如果前 T 细胞的 γ - δ 重排成为有功能者，则此 $CD4^-CD8^-$ T 细胞上带有 γ - δ 异二聚体，可经胸腺外途径进一步分化，成为 γ - δT 细胞，功能与 α - βT 细胞不同，是一种 Fc 受体阳性细胞，介导抗体依赖的细胞毒(ADCC)及非 MHC 限制性杀伤作用。但在体内，γ - δT 细胞则受 MHC Ⅰ类分子的限制。

B 细胞受体

B 细胞受体(BCR)是存在于 B 淋巴细胞膜上的免疫球蛋白分子，亦称表面膜免疫球蛋白(SmIg)。它具有识别特异性抗原的能力，故也称 B 细胞抗原识别受体。

表面膜免疫球蛋白　是位于 B 细胞膜的抗原识别受体，能与相应抗原发生特异性结合，从而识别抗原。SmIg 的分子结构与血浆、体液中免疫球蛋白基本相同，但亦有不同处，如 SmIgM 常为 7S 单体，与血清中 IgM 肽链的羧基端不同，分子量约 1 700，且为高度疏水性，其 Fc 段埋入细胞膜内，Fab 段朝外，便于和抗原结合。每个 B 细胞上约有 10^5 个 SmIg 分子，就其数量能与足够量抗原结合而予以识别。

B 细胞表面的 SmIg 除能与相应抗原结合外，也能与抗免疫球蛋白抗体起反应，故可用荧光素标记的抗 Ig 血清来检查 SmIg 在膜上的存在，作为 B 细胞的一种指标。一般用抗 Fab 荧光抗体来检测可以得到阳性结果，而用抗 Fc 荧光抗体作试验则为阴性，可见 SmIg 在 B 细胞上是以 Fab 段向外而 Fc 段朝内。抗 Ig、抗 μ 或抗 δ 抗体均可诱发小鼠淋巴细胞的增殖反应。在此情

况下，两价的抗 $F(ab')_2$ 有此种诱发增殖作用，而单价的抗 Fab 就没有这种作用，提示抗 Ig 诱发淋巴细胞的增殖必须有两个 SmIg 同时与抗 Ig 桥联，发生交联后方可使 B 细胞活化，引起增殖反应。

B 细胞上的 SmIg 主要是 IgM 和 IgD。成人外周血 B 细胞带有 SmIgM 者约占 11%，带有 SmIgD 者约为 8%，同时带有这两种受体者约为 76%，带有其他 SmIg（SmIgG、SmIgA、SmIgE）者则约为 5%。B 细胞在抗原或有丝分裂原激活下而转变为浆细胞时，SmIgD 丢失，B 细胞必须在丢失 IgD 后才能进一步分化为浆细胞。所以 IgD 在 B 细胞表面的存在与消失与 B 细胞的活化和分化密切相关。

SmIg 在 B 细胞分化中的变化 在 B 细胞的成熟分化过程中，SmIg 在不同发育阶段中 B 细胞上的出现与 B 细胞的分化程序有关。当干细胞分化为前 B 细胞时，胞质内出现 IgM 单体；待分化成为未成熟 B 细胞时开始出现 SmIgM。当成熟 B 细胞由中枢免疫器官进入周围免疫器官，此时 B 细胞表面带有 SmIgM 和 SmIgD。成熟 B 细胞在接受抗原激发后，在 T 细胞的协助下可转化为浆细胞。在转变为浆细胞之前，SmIg 发生转换，如 SmIgD 消失后细胞膜表面出现 SmIgG、SmIgA 或 SmIgE。

编码 SmIg 重链和轻链的基因分别位于不同的染色体上。重链基因位于第 14 对染色体（人）或第 12 对染色体（鼠）；κ 轻链基因位于第 2 对（人）或第 6 对（鼠）染色体上；λ 链基因则位于第 22 对（人）或第 16 对（鼠）染色体。在 B 细胞的发育成熟过程中，经历了基因重排。V－J 基因重排形成了轻链（κ 或 λ）V 区完整基因，V－D－J 基因重排形成重链 V 区的完整基因，现已肯定 V_κ、V_λ 及 V_H 基因片段都有上百个左右，而 J 和 D 片段也有若干个，所以通过这些片段的组合重排，就使基因组的基因片段形成 IgV 区的多样性。此外，V－J 以及 V－D－J 基因连接方式的不同又可大大地增加 Ig 分子的多样性。可见通过这种机制编码形成的 B 细胞表面的 SmIg 种类和类型为数极多，足以与各种不同而数量巨大的抗原发生结合，达到识别各种抗原的目的。

从 B 细胞 SmIg 的抗原专一性看，由于一个 B 细胞克隆的 SmIg 都是受同一 V 基因编码，虽有 IgM 与 IgD 之分，其 Fab 段的专一性是共同的。同一个 B 细胞表面所有的 IgM 和 IgD 都共有同一个抗原特异性，共同的独特型决定簇及同种异型。由 B 细胞 SmIg 研究结果可知：①SmIg 是 B 细胞的抗原受体。②每一个 B 细胞克隆上的 SmIg 都只具有一种抗原特异性。③SmIg 与抗原结合的特异性与 B 细胞所形成血浆 Ig 的特异性相同。

SmIg 与 B 细胞活化 抗原与 B 细胞上受体即 SmIg 相结合后，将这种外部信息转换并放大成为内部信息，导致基因活化及 DNA 合成。胞液游离 Ca^{2+} 浓度增加和蛋白激酶 C（PKC）活化在抗原激活淋巴细胞活化的早期阶段起着重要作用。这两个细胞内信息的产生是由于膜上受体导致磷脂酰肌醇二磷酸（PIP_2）水解，生成甘油二酯（DG）和肌醇三磷酸（IP_3），IP_3 使细胞内钙离子库释放 Ca^{2+}，并开启细胞膜 Ca^{2+} 通道，促使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内。Ca^{2+} 与钙调蛋白（calmodulin）结合后，使钙依赖性蛋白激酶活化，产生的磷蛋白，可激发核内 DNA 复制。DG 则活化蛋白激酶 C，后者再作用于 Na^+/H^+ 交换蛋白，使之发生磷酸化，促进 Na^{2+} 进入细胞，H^+ 释出细胞，使细胞内 pH 增高，进一步使 pH 敏感蛋白质磷酸化，从而活化细胞内许多系统，激发核内 DNA 复制。

与 SmIg 相关的其他分子 当 SmIg 与抗原结合，能诱发 B 细胞的活化，但使 B 细胞的活化得以形成，尚需要有细胞膜上的其他膜分子存在。SmIgM 和 SmIgD 肽链的细胞内段很短，仅有三个氨基酸长短，以如此短小的部分不足以诱发细胞内信号转导，促使细胞内酶活化。因之在细胞膜上尚必须有其他肽链分子与 SmIg 组成复合体，共同激活 B 细胞的活化。从转染实验及分子生物学技术证实，B 细胞膜上除存有 SmIg 外尚有多肽分子，以异二聚体形式穿插在膜内，它的细胞内段比 SmIg 者为长，能起到共同活化 B 细胞的作用。如 B 细胞膜上受体为 IgM，膜上的异二聚体为 IgM－α·Ig－β，其一条肽链分子量为 32 000（IgM－α 链）由 *mb*－1 基因编码；另一条分子量为 37 000（Ig－β 链）由 B_{29} 基因编码。两者由二硫键相连，以与 SmIg 相同方式穿插于膜中。膜上受体如为 IgD，亦有相应的异二聚体存在。肽链分子量为 33 000 者称为 IgD－α，也是由 *mb*－1 基因编码，另一肽链亦为 Ig－β 链，两肽链之间亦以二硫键相连，但有时亦可与另一分子量为 34 000 的 Ig－γ 链相连。

B 细胞膜上 SmIg 与膜上相关的异二聚体分子组成 B 细胞受体复合体，起到活化 B 细胞的作用。这一情况如同 T 细胞受体（TCR）在 T 细胞膜上与 CD3 分子共同构成 T 细胞受体复合体活化 T 细胞相似。当 B 细胞受体复合体与特异性抗原在膜上相遇后诱发细胞内信号转导，活化有关的酶类，如酪氨酸蛋白激酶的活化。此种酶活化后又可诱发许多活化途径，如诱发 G 蛋白，使磷脂酶 C 活化，则 Ca^{2+} 转移，蛋白激酶 C 和钙调蛋白依赖性蛋白激酶的活化，可促使 B 细胞的活化。

有资料表明,B细胞受体在识别抗原的过程中,除了起主要作用的SmIg及与之组成复合体的Ig-α和Ig-β链分子以外,当抗原的浓度不足以诱发有效的免疫应答时,则尚需有存在于B细胞膜上的CD19和补体受体CR2(CD21)参与作用。这两种跨膜分子在细胞膜上也构成复合体。CD19并且与*lyn*编码的分子相联,*lyn*为一种属于*Src*家族的标志,其作用与TCR及CD4的*lck*编码分子相同,能使BCR与CR2-CD19复合体靠拢,便于发生作用。当抗原受到补体系统中成分通过循环抗体而发生免疫调理作用时,抗原多肽除与BCR发生特异性结合外,同时也通过CR2的配体C3dg与CR2-CD19复合体结合,这样就形成了双重结合。从而激发B细胞胞质内活化信号的传递,活化酶如酪氨酸蛋白激酶的激活,B细胞因而得以活化。

CD抗原

CD(cluster of differentiation)抗原是存在于免疫细胞及其他细胞膜上的分化抗原。应用杂交瘤技术,获得了数以千计的人白细胞分化抗原的相应单克隆抗体,对这些单克隆抗体在人类的白细胞抗原上进行聚类分析研究,将这些抗体归类于许多亚群称为CD抗体,以此测得的抗原,则称为CD抗原。发现这类抗原不仅存在于T细胞,其他免疫细胞(如B细胞、单核-巨噬细胞、浆细胞、NK细胞等)上也有这类抗原的存在。粒细胞、红细胞、血小板、神经细胞或肿瘤细胞(癌细胞、白血病细胞等)上也发现有CD抗原。由于各个实验室和生产厂家采用不同的鉴定方法,各自命名,自成系统,一度在命名上较为混乱,造成使用上的困难。1982年国际免疫学会联合会(IUIS)和世界卫生组织(WHO)命名委员会开会讨论,对以往的各种不同的命名作了统一,决定以CD系列命名,这类抗原到1993年已确定的有CD1—CD130,实际上现已超过160多种。

T细胞的CD抗原

CD1　表达于人胸腺内中间发育阶段胸腺细胞表面。胸腺内T细胞发育至成熟阶段时CD1分子丢失,故此抗原可用作鉴定人胸腺内不成熟胸腺细胞的标志。CD1为糖蛋白,有a、b及c三种,分子结构与MHC Ⅰ类分子相似,分子量为43 000—49 000,与β_2微球蛋白以非共价键相连。

CD2　表达于全部人T细胞及一些NK细胞。CD2即人的绵羊红细胞受体,为T细胞的一种早期标志,其浓度以胸腺皮质为最高,当T细胞成熟后即行降低。在T细胞活化后,其表面的CD2分子迅速增多。CD2为一分子量为50000的糖蛋白,细胞外段与Ig有同源性,用单克隆抗体可鉴定出CD2有三种:即$CD2_1$、$CD2_2$、$CD2_3$。前两者在静止T细胞上表达,而第三者则仅表达于活化的T细胞表面。抗$CD2_2$及抗$CD2_3$单克隆抗体可分别与$CD2_2$和$CD2_3$分子结合,并使静止的T细胞活化。这种活化方式是成熟T细胞活化的旁路途径,因在胸腺发育的早期阶段仅有CD2,而TCR和CD3分子尚未表达。CD2以此途径可能与早期T细胞的活化有关。此外,T细胞表面的CD2能和LFA-3(CD58)结合,使T细胞活化。

CD3　CD3由γ、δ、ε、ζ及η5种亚基组成。CD3分子与TCR分子紧密连接,组成TCR-CD3复合体,是T细胞的抗原识别单位。应用抗CD3单克隆抗体可活化T细胞。CD3分子的细胞内段比TCR分子在细胞质部分为长,其功能是将经TCR-CD3复合体与抗原结合所产生的活化信号传递至细胞内部,使T细胞活化。

CD4　表达于人、小鼠、大鼠成熟的外周血T细胞亚群上,即T_H细胞。人和大鼠的巨噬细胞以及小鼠和人的脑细胞上也有CD4的表达。在胸腺内的发育过程中,胸腺皮质的细胞表面上可同时表达CD4和CD8分子,即$CD4^+CD8^+$细胞,而成熟T细胞只表达两者之中的一种分子,即$CD4^+CD8^-/CD4^-CD8^+$。CD4是一种结合于膜上的糖蛋白,分子量为55 000。$CD4^+$T细胞的免疫效应受限制于MHCⅡ类分子。CD4分子在MHCⅡ类分子的非多态性配基(invariant epitope)上有其与Ⅱ类分子相结合的结合点。CD4分子能增强TCR-CD3对MHC分子的结合力。这在免疫应答初次反应的产生中甚为必要。在再次免疫应答中,由于TCR-CD3与外来抗原-MHC复合分子结合的亲合力增高,细胞表面CD4分子丢失,亦可发生免疫应答。CD4也是艾滋病毒(HIV)的细胞膜受体,病毒体能在CD4 T细胞内复制,大量破坏细胞,导致免疫缺陷的综合症状群。

CD8　CD8与CD4相同,也主要表达于成熟T细胞的亚群T_C/T_S细胞上。在胸腺发育过程中,CD8与CD4相同,均可由双阳性改变至单阳性细胞,体现在胸腺发育过程中的胸腺选择作用。CD8的分子结构大致与CD4相同,为由二硫键相连的α链和β链组成的免疫球蛋白超家族之一。CD8分子能增强细胞毒性T淋巴细胞(CTL)与其靶细胞的结合,其作用属辅助性质,并非细胞杀伤作用所必需。但是,当CTL上T细胞受体的亲合力低及抗原的密度低时,CD8分子的存在就很重要。CD8分子可能是与MHCⅠ类分子的非多态性部分相作用,因而可增强杀伤性细胞与其靶细胞间的结合。抗CD8抗体的抑制细胞杀伤作用则是由于抗体与CD8分子相互作用后产生负信号的结果。

CD25　CD25即白介素IL－2受体(IL－2R)的α链。静止T细胞上无CD25,必须是活化的T细胞才表达这种分子。IL－2分子则能增强IL－2R的合成,故IL－2R在T细胞增殖中起到自分泌作用,其表达在T细胞的增殖分化中是必需的。未成熟的皮质胸腺细胞也表达IL－2R,提示它在未成熟T细胞的非抗原依赖性增殖中也很重要。现已证实在B细胞上也有IL－2R的表达,IL－2分子也能刺激B细胞的增殖。人IL－2R是具有α、β及γ三条肽链的糖蛋白,两链结合于细胞膜上,强结合IL－2而促进T细胞的增殖分化。

B细胞的CD抗原

CD19　90%以上人外周血B细胞上有此抗原分子,大多数组织中B细胞、白血病及淋巴瘤细胞也有表达。分子量95 000,为单链糖蛋白。B细胞活化并不改变CD19的表达。CD19抗体能抑制B细胞对抗Ig和IL－4的协同刺激应答以及B细胞分化因子诱导的B细胞分化过程。

CD21　外周血和组织中SIg^+B细胞、慢性B细胞性白血病细胞及部分Burkitt淋巴瘤细胞上均有CD21的表达。CD21有两种不同的受体功能,其一为EB病毒受体,另一为补体降解的C3d受体。B细胞活化后CD21丢失,较CD19及CD20的丢失更为明显。在T细胞存在下,某些抗CD21抗体能强烈诱导的B细胞增殖。

CD23　CD23是一种具有多功能的分化抗原,存在于活化B细胞、EB病毒转化的B细胞以及淋巴结滤泡生发中心的B细胞上。在一些巨噬细胞、滤泡树突细胞、NK细胞、T细胞及血小板和嗜酸粒细胞上也有其表达。CD23为糖蛋白,存在于细胞膜上。有与IgE结合的受体部位。CD23的功能表现在多方面:①CD23分子的表达是B细胞的增殖分化得以顺利进行的前提。B细胞与T细胞相互作用后能诱发CD23在B细胞表达,活化的B细胞在激活2—4h,细胞表面出现CD23,此时细胞分裂处于G_0期,并且发现CD23的表达是由白介素IL－4所诱导。同时细胞表面也出现SmIgM/SmIgD。嗣后,活化的B细胞进入淋巴滤泡,SmIgD丢失,CD23亦由细胞膜上脱落,再结合于滤泡树突细胞上,产生促进B细胞增殖分化的信号,使B细胞进一步活化。②CD23是IgE的低亲合力受体(FcER11)。在IgE反应时至关重要,抗CD23抗体能消除IL－4促进的IgE合成。③CD23经蛋白酶裂解而成较小分子(分子量为25000)的可溶性CD23与有丝分裂原一起有协同刺激人成熟T细胞的作用。④CD23与抗原呈递过程有关。

常见的CD抗原

CD抗原	主要表达细胞	细胞膜组分	主要功能
CD1	Thy, DC,	gp49,45,43三种	TCRγδ的配体
CD2	T, NK	gp50,LFA－2	与CD48、58、59结合,绵羊红细胞受体
CD3	T	CD3复合体	T细胞信号转导
CD4	T亚群,M	gp55	与MHCⅡ结合,HIV受体
CD8	T亚群	gp32/gp36	与MHCⅠ结合,信号转导
CD10	前B,G	gp100	中性肽链内切酶,急淋白血病共同抗原
CD11a	白细胞	gp180,LFA－1α	与CD18形成LFA－1,则与ICAM结合
CD11b	G,M,NK	gp165,CR3α	与CD18形成CR3,结合C3b、凝血因子Ⅹ等
CD11c	M,G,NK,B亚群	gp150,CR4α	与CD18形成CR4,结合纤维蛋白原、CD54
CD16	NK,G,Mϕ	gp50－65,FcγRⅢa	ADCC,NK活化
CD18	白细胞	gp95,整连蛋白$β_2$	与CD11结合成LFA－1、CR3、CR4
CD19	B	Bgp95	信号转导
CD21	B亚群	gp140,CR2	C3d/EB病毒受体,B活化
CD22	B	Bgp135	与CD45Ro糖链结合,B活化
CD23	B亚群,Mϕ,DC	gp45－50,FcεRⅡ	参与IgE生成调节,B分化
CD25	Ta,Ba,Ma	gp55,IL－$2R_2$	与IL－2结合
CD28	T亚群	gp44	与CD80,86结合,协同刺激T细胞
CD32	Mϕ,G,B,E	gp40,FcγRⅡ	与IgGFc结合,起ADCC调理,吞噬作用
CD35	G,M,B,NK	CR1	与C3b,C4b结合,起调理吞噬作用
CD43	B,G,M	gp95,	参与B细胞Ig类转变
CD44	T,B,G,M	gp80－95,ECMⅢ	粘附ECM,淋巴细胞归巢受体
CD45	白细胞	白细胞共同抗原(LCA)	胞质蛋白酪氨酸磷酸酶
CD45RO	T亚群,G,M	gp180	与记忆T细胞有关

（续表）

CD抗原	主要表达细胞	细胞膜组分	主　要　功　能
CD54	广泛分布	ICAM-1	与LFA-1,CD43结合,鼻病毒受体
CD59	广泛分布	gp18-20	与CD2结合,抑制攻膜复合物
CD74	B,M,	gp41/31/33	与MHCⅡ结合,抗原呈递
CD79a	B	Igα链	mIg复合成分,信号转导
CD79b	B	Igβ链	mIg复合成分,信号转导
CD80	B_a,T_a,M		活化B,与CD28结合,起刺激作用
CD86	B_a,M		与CD28结合,起抑制作用
CD87	M,G,E	尿激酶纤溶酶原激活物受体	参与细胞游走
CD88	G,M,平滑肌细胞	C_5aR	信号转导
CD91	M	α_2巨球蛋白受体	LDL受体相关蛋白
CD95	T_a,M_r	Fas/APOⅠ	介导细胞凋亡
CD102	广泛分布,E	ICAM-2	LFA-1的拮抗受体,粘附作用
CD106	E_a	VCAM-1	粘附作用
CD_w109	E,T_a,血小板	血小板激活因子	糖基磷脂酰肌醇锚定
CD115	M,M_ϕ	CSF-R,C-fms蛋白	酪氨酸蛋白激酶功能
CD_w116	G,M	GM-$CSFR_\alpha$	与β链结合则为GM-CSF受体
CD_w119	M,G	γ-干扰素受体	结合γ-干扰素
CD120a	M	55kD TNFR	结合TNFα或β
CD120b	M,G	75kD TNFR	结合TNFα或β
CD_w121a	广泛分布	IL-1受体Ⅰ型	结合IL-1
CD_w121b	G	IL-1受体Ⅱ型	结合IL-1
CD_w122	T_a,NK	IL-$2R_\beta$	与CD25,IL-$2R_\gamma$结合为IL-2受体
CD126	广泛分布,B,T	IL-$6R_\alpha$	与CD_w130结合IL-6受体,转导信号
CD_w127	T	IL-7R	与IL-$2R_\gamma$结合为IL-7受体
CD_w128	G	IL-8R	与CD88有关
CD_w130	广泛分布,B,T	gp130,IL-$6R_\beta$	与CD126结合成IL-6R,信号转导

表中：B：B细胞；B_a：激活B细胞；T：T细胞；M：单核细胞；M_φ：巨噬细胞；G：粒细胞；Thy：胸腺细胞；NK：自然杀伤细胞；E：内皮细胞；DC：树突细胞；E_0：嗜酸细胞；gp：糖蛋白；TCR：T细胞受体；LFA：淋巴细胞功能相关抗原；CR：补体受体；FcR：IgFc段受体；I-CAM：细胞间粘附分子；IL-R：白介素受体；ECM：细胞外基质；VCAM：血管细胞粘附分子；TNF-R：肿瘤坏死因子受体；CSF-R：集落刺激因子受体。

独特型网络

抗体分子的可变区和B细胞及T细胞的抗原受体上的抗原决定簇具有独特结构，其总和则称为独特型(idiotype,Id)。由于这些部位的氨基酸顺序及构象变化繁多，故独特型数量极多，对某一个体而言即具有抗原决定簇的免疫原性，可诱发产生抗独特型抗体。

Oudin用沙门菌免疫50只家兔，获得了50份抗沙门菌血清，将其中一号抗血清注射至另一正常家兔，得到抗一号血清的抗体。这种抗体只能与一号血清中的抗体结合出现沉淀反应，而不能沉淀其他49只家兔的抗血清，说明这种抗体只是针对一号兔抗体的V区，抗体分子的V区不仅是与抗原结合的部位，而且因为抗体分子上有独特的氨基酸顺序和构象，具有独特型结构，对个体而言呈现免疫原性，能产生相应的抗体。

在免疫球蛋白分子及TCR多肽链二聚体分子上均存在有两类能与独特型上不同表位发生作用的部位，其一为能与抗原决定簇发生反应的结合部位，或称为互补位(paratope,p)，另一则是V区中具有独特氨基酸顺序和构象的特殊表现抗原决定簇作用的独特位结构(idiotope,i)。

独特型网络(idiotype networks)是Jerne提出的一种关于抗体内免疫应答间的相互作用和免疫调节机制的理论。这种理论是建筑在抗体分子和B/T细胞抗原受体分子V区存在独特型结构的基础上，即在这些分子上具有独特的氨基酸顺序和构象的特殊性而表现抗原决定簇作用的独特型存在，从而在此个体内激发抗独特型抗体的产生。独特型和抗独特型抗体在体内相互作用，组成一个甚为复杂的免疫网络系统，亦称为独特型-抗独特型网络。

以抗体的独特型网络的形成为例，当抗原刺激B细胞产生特异性抗体Ab1，此抗体分子上具有与抗原结合的p_1和独特型$i_1(p_1,i_1)$，i_1为另一B细胞克隆所

识别，产生抗体 Ab2(p_2, i_2)；继而 i_2 又可活化其他 B 细胞克隆，产生 Ab3(p_3, i_3)，按此次序依次发展，将发生一系列连锁反应。由此产生的抗独特型抗体的功能大致可分为两类：一类抗体是针对相应抗原成分而产生的，如 Ab1、Ab3 等；另一类则具有抑制作用，如 Ab2、Ab4 等。但也有实验表明，抗独特型抗体有促进抗体形成的作用。

因为抗原和抗独特型抗体均可与独特型发生结合，故它们之间有可能存在结构上的相似性，彼此之间有相同结构之处。换言之，抗独特型抗体可以在其结构上部分地模拟抗原，称之为内影象(internal image)。意为抗独特型抗体分子上存有能反映抗原决定簇的相应结构。

如果两种不同的抗体分子上表达相同的独特型结构(交叉反应独特型)，但与不同的抗原起反应，这种情况称之为平行组(parallel sets)；如果与其中之一种抗体相结合的抗原为已知，而另一抗体的特异性不明，这时就称为非特异平行组。

构成独特型网络的淋巴细胞有四种类型：①抗原反应细胞(ARC)，它能识别抗原，抗原刺激这类细胞增殖并产生抗体。②ARC 抑制细胞(抗独特型组)，具有针对 ARC 独特型决定簇的受体，能与独特型决定簇结合，从而抑制 ARC 的作用。③ARC 激发细胞(内影象组)，它带有与抗原决定簇相同的独特型，故可模拟抗原，对 ARC 能起刺激作用。④独特型与 ARC 相同的细胞(非特异平行组)，这类细胞的独特型与 ARC 相同，能激活 ARC 抑制细胞，从而间接地抑制 ARC。因之，对于每一类淋巴细胞各有对它起抑制和刺激作用的淋巴细胞，然而总的效应是一种均衡性抑制。

Jerne 认为独特型网络的免疫调节作用是以抑制作用作为基础。在抗原刺激发生前，低浓度的独特型维持着一个稳定状态，抗原的进入打破了独特型间的平衡，扰乱了相对稳定状态，导致抗体产生。然而抗独特型抗体具有对被抗原刺激而增殖克隆的抑制作用。这样就在独特型和抗独特型抗体之间形成了一种新的平衡稳定状态。可见在免疫应答发生前或发生中，均有抗独特型抗体参与作用，而在正常的免疫应答中即已有这种免疫网络的调节作用存在。

独特型网络理论的实际意义表现在三个方面：①独特型与自身免疫性疾病的相关性：已发现在一些自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本病、自身免疫性溶血性贫血等)中可有某种特殊类型的独特型，且在疾病过程中反覆出现。某一特殊类型独特型在患有同一疾病的不同个体中的反覆出现，它表明对个体免疫球蛋白 V 区基因(包括 D 和 J 基因)的遗传易感性，或者提示有某一特殊的抗原在诱发疾病上起重要作用。②抗独特型疫苗的制备：因抗独特型抗体具有内影象的特点，能模拟抗原，故可用这种抗体代替抗原制备更为安全有效或不易制备的预防用疫苗，这种制剂能与抗原一样激活淋巴细胞，产生有效的免疫应答。在抗病毒(乙型肝炎病毒、狂犬病病毒等)感染的疫苗制备中已在进行实验研究以用于实际。③作为导向治疗的载体：抗独特型抗体可以与毒性物质分子相结合，将此结合物注入体内则能特异地作用于 B 细胞或 T 细胞，起到治疗效果。如将蓖麻子蛋白的细胞毒 A 链分子结合抗独特型抗体制成毒性结合物，用以治疗 B 细胞淋巴瘤，其效果较用其他抗体(多克隆抗体、单克隆抗体等)作为载体时为好。

免疫调节

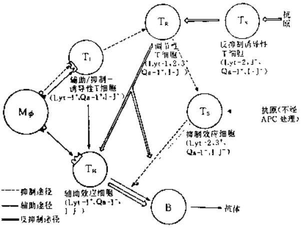
在免疫应答过程中，通过各种因素的影响，使机体对外来抗原刺激产生最适合的应答反应，用以维持机体内环境的稳定，即为免疫调节(immune regulation)，或称免疫应答调节。这是一个精密、复杂而又完善的调节系统，有多种免疫细胞、免疫分子，乃至神经－内分泌系统参与作用，从而保证免疫应答的和谐进行，以最有效的方式排除异己抗原成分，维持机体平衡。如免疫失调，则可能发生病变，如自身免疫性疾病、肿瘤等均与此有关。

细胞水平的调节 有多种细胞参与调节作用，重要者如下。

调节性 T 细胞 包括辅助 T 细胞(T_H)及抑制性 T 细胞(T_S)参与作用。小鼠的 T_H 细胞中，Lyt－1^+ Qa－1^- 者为辅助－效应细胞，能辅助 B 细胞形成抗体；而 Lyt－1^+ Qa－1^+ 者为辅助或(和)抑制诱导性 T 细胞，与反馈抑制的形成有关。此外，T_S 细胞中表型为 Lyt－2, 3^+, I－J^- 的为抑制－效应细胞，可抑制 B 细胞抗体的形成；而 Lyt－2, 3^+, I－J^+ 者为反抑制诱导性 T 细胞，则能消除前者的作用，表现为抗体形成增强。

当抗原进入机体经抗原呈递细胞(APC)处理，则抗原－MHC Ⅱ类分子复合体与 TCR－CD3 结合而活化辅助－效应 T 细胞(T_H)及辅助/抑制诱导性 T 细胞(T_I)，后者可刺激 Lyt－1, 2, 3^+, Qa－1^+, I－J^+ 的调节性 T 细胞(T_R)、转化成抑制－效应细胞(T_S)，表现为对辅助－效应细胞的调节作用，控制 B 细胞的抗体形成。

如果抗原剂量甚大时，抗原可不经抗原呈递细胞的处理而直接活化抑制－效应 T 细胞(Lyt－2, 3^+, Qa－1^-, I－J^-)，此类细胞可以抑制辅助－效应 T 细胞。还有一些抗原能刺激反抑制－诱导细胞(Lyt－2, 3^+, Qa－1^+, I－J^+)，当其转化为调节性 T 细胞(Lyt－1, 2, 3^+, Qa－1^+, I－J^+)又可进一步表现双重调节作用，既可干扰抑制－效应细胞(Lyt－2, 3^+, Qa－1^-, I－J^-)的抑制功能，又可作用于辅助－效应细胞(Lyt－1^+, Qa－1^-, I－J^-)，增强其对抑制－效应细胞作用的抵抗性而不易被抑制。T 细胞在控制抗体形成的此种相互关系又称为 T 细胞反馈调节环路(见图)，是重要的免疫调节机制，对抗体形成至关重要。



T细胞反馈调节环路

在人类中，也有类似的各种T细胞之间的相互关系，对人类抑制免疫细胞活性的表达上甚为重要，即在对抗原特异性初次免疫应答的抑制上，$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的协同作用是必需的。

抑制性B细胞　带有IgG Fc受体，为FcR^+B细胞，活化后可分泌可溶性因子，如抑制性B细胞因子(B cell suppressor factor，BSF)，为一糖蛋白，其靶细胞是FcR^-B细胞或前B细胞。已证实小鼠和人的抑制性B细胞因子对某些肿瘤细胞有抑制增殖的作用。抑制性B细胞及其所分泌的抑制性B细胞因子在调节机体的免疫应答上有一定的意义。

抑制性巨噬细胞　巨噬细胞是一类不均一的细胞群，可能也存在具有抑制功能的亚群。这类抑制性细胞存在于脾、淋巴结和胸腺内，必须经激活后(用卡介苗、短小棒状杆菌、脂多糖等刺激)，才表达抑制活性，表现非特异性抑制作用。抑制性巨噬细胞系通过分泌前列腺素而起作用的。由于此种细胞对T细胞表现为直接抑制作用，使T细胞的活性受到负反馈调节，故在肿瘤免疫上发挥了一定的阻碍作用。

NK细胞　除了具有杀伤靶细胞的功能外，通过杀伤或抑制树突细胞而阻止抗原呈递，使抗体生成受到抑制。干扰素可激活NK细胞，而IL－2能使NK细胞产生γ干扰素，又可激活更多NK细胞，NK细胞也能分泌IL－2，藉此调节各种免疫应答。

免疫应答的分子水平调节　可通过多方面调节。

细胞因子的调节　见“细胞因子”条。

独特型网络调节　见“独特型网络”条。

抗体的反馈调节　抗体可抑制嗣后的再产生，是负反馈调节，免于无限制产生抗体而导致不良后果。

抗原特异因子的调节　曾经从小鼠等的淋巴样组织或组织培养的上清液中分离出一些抗原特异性因子，具有辅助或抑制作用。辅助因子可作用于巨噬细胞，增强抗原呈递过程。活化T细胞产生的抑制因子则能抑制T细胞活性。

神经－激素对免疫功能的调节　下丘脑通过各种释放激素作用于垂体，增强生长激素、催乳素以及各种促激素的分泌，再进一步增强多种激素的分泌。神经组织能分泌一些神经肽。激素或神经肽中有不少具有调节免疫反应的功能，这与免疫细胞具有多种激素受体有关。如生长激素和催乳素对多种免疫细胞有促进分化和增殖的作用(见表)。

神经肽及激素对免疫功能的调控

神经肽或激素	调控作用	免疫效应
α内啡肽	抑制	抗体产生
β内啡肽	增强/抑制	抗体合成/巨噬细胞及T细胞活化
γ内啡肽	增强/抑制	NK细胞活性/抗体产生
脑啡肽	抑制	抗体产生
甲硫脑啡肽	增强	NK细胞活性
P物质，神经降压肽	增强	肥大细胞脱颗粒
糖皮质激素，雌激素	抑制	抗体产生，T细胞成熟
雄激素，胰岛素，促甲状腺素	增强	多种免疫反应
加压素	增强	γ干扰素产生
生长激素	增强	NK细胞活性
生长抑素	抑制	白三烯分泌，抗体产生
催乳素	增强	免疫细胞的分化和增殖
前列腺素E	抑制	抗体产生及细胞杀伤
前列腺素$F_{2\alpha}$	增强	抗体产生及T细胞分化

现已发现，淋巴细胞或巨噬细胞也能产生内啡肽等以调节免疫功能，甚至反馈作用于神经内分泌系统。

免疫耐受

免疫耐受(immunologic tolerance)是指免疫系统对先前接触过的抗原所形成的一种特异无反应状态。这种无反应性有别于由于遗传因素所决定的无反应性或低反应性，它仅对特定抗原表现无免疫应答；它也不同于由药物、严重疾病等因素造成的免疫系统功能全面低下，后者应属于非特异性免疫抑制现象。免疫耐受的产生则与一般免疫应答的产生相同，均需有抗原的诱导，经过一定的潜伏期，并具有特异性和免疫记忆作用。

影响免疫耐受形成的因素　免疫耐受可分为天然性和获得性两种，前者如对自身组织的免疫耐受，后者如注射人工抗原所产生的免疫耐受。能引起免疫耐受的抗原，称为耐受原(tolerogen)，它能否导致机体产生耐受性(简称“致耐”)与许多因素有关。一般说来，同诱发耐受动物亲缘越近的抗原，结构简单的小分子抗原，越容易诱发免疫耐受；不溶性或细胞性抗原则较难引起耐受。对蛋白质解聚的单体抗原容易诱发耐受；

聚合的高分子多聚体抗原易引起免疫反应。而且耐受原剂量、进入机体途径和在体内存在时间均对耐受产生密切有关。一般用高剂量的 TI 抗原容易引起耐受，而 TD 抗原在低或高剂量下均可引起耐受；新生动物诱发免疫耐受所需要的耐受原剂量较低，而在出生后数天的动物诱发免疫耐受所需要的耐受原剂量就要高好几倍；耐受原经静脉注入则比皮内、皮下或腹腔注入容易诱发耐受，如某些半抗原经肠系膜静脉或口服进入体内常可导致耐受，而由皮内注射的半抗原能与组织蛋白结合，则产生抗体和迟发型变态反应。免疫耐受的维持需要体内有持续的耐受原刺激，一旦耐受原在体内消失，已建立起来的免疫耐受即逐渐消退。因此，单次注射缓慢分解的抗原（如 D－氨基酸聚合体）诱发小鼠产生耐受，比快速分解的抗原诱导的耐受持续时间长。如果抗原是活细胞（如骨髓细胞、淋巴细胞）时，有可能形成嵌合体而产生持久的免疫耐受。对自身抗原的耐受，则因自身抗原的存在而终身保持耐受。免疫系统的功能状态对诱发免疫耐受有重要的影响，胚胎期或新生期动物容易建立持久的免疫耐受，而在成年动物则较难诱发耐受。这是因为前者动物免疫系统还未发育成熟，免疫活性细胞功能不健全，抑制性细胞的比例较高所致。成年动物只有在免疫功能暂时受抑制情况下给予抗原刺激，或抗原以非免疫形式或非免疫途径给予时才能致耐。机体内 T、B 细胞对致耐原的应答特性不同，表现在诱发 T 细胞耐受所需抗原的剂量较小，形成耐受时间短，持续时间长；诱发 B 细胞耐受所需的抗原剂量大，通常为诱发 T 细胞耐受的抗原量的 100—1 000 倍，且持续时间短。因此，高剂量抗原可同时诱发 T、B 细胞耐受；低剂量抗原仅诱发 T 细胞耐受。有人推测，正常人血液中高浓度的自身抗原（血清蛋白）诱导 T、B 细胞同时产生耐受，而低浓度的自身抗原（如甲状腺球蛋白）主要造成 T 细胞耐受。注射交叉抗原偶而诱发自身抗体的形成，可能是激活了 T_H 细胞，使具有应答潜能的 B 细胞得到 T_H 细胞的辅助而产生自身抗体。

免疫耐受的发生机制　免疫耐受的形成条件很不一致，在不同条件下形成的免疫耐受，其发生机制不同。Burnet（1959）提出克隆选择学说解释自身耐受现象，认为体内存在许多免疫活性细胞克隆，各具特异的抗原决定簇起反应的相应受体。在个体发育过程的早期（胚胎或新生期）免疫系统发育尚不成熟，当接触相应的抗原后，淋巴细胞克隆被消灭或抑制成为“禁株”。成年后缺少同这些抗原发生反应的细胞克隆，形成终身的免疫耐受。只有当机体免疫功能紊乱时，原来被抑制的细胞克隆才重新被激活而发生应答反应。Medawar 等（1956）从建立的获得性移植免疫耐受实验推理，认为自身耐受是由于体内缺乏能与自身组织成分起反应的免疫活性细胞所致。当 A 品系小鼠在胚胎或刚出生时注入 B 品系小鼠的 B 细胞，A 品系动物成长后获得了对 B 品系皮片的耐受，即不再对 B 品系皮片移植发生排斥反应而长期存活。这种获得性耐受现象是特异的，因为此时若植人无关系而第三种品系（C 品系）小鼠的皮片，依然因出现排异而坏死脱落。此外，若给已建立耐受性的 A 品系小鼠注人 B 品系致敏淋巴细胞，则已存活的皮片迅速被排斥。Nossal 等曾对上述学说提出过修正，认为 B 细胞在分化成熟过程中经历一个致耐的敏感时期，即前 B 细胞和未成熟 B 细胞表面缺乏免疫球蛋白或仅表达少量免疫球蛋白，这些细胞与抗原接触后中途夭折或导致功能缺乏，即“细胞克隆流产学说”（clonal abortion theory）。用转基因技术，将编码外来抗原的基因导入受精卵中，然后再把它植入假孕小鼠的输卵管中，此受精卵经过正常胚胎发育过程，从个体发育一开始就将这种表达在特定组织上的外来抗原作为“自身成份”，用这种动物模型来研究免疫耐受形成机制时，已证实某种外来组织抗原在转基因小鼠胚胎早期出现，针对相应抗原的 T、B 淋巴细胞克隆全部功能排除，而且认为胸腺在自身反应性 T 细胞克隆的选择排除中起重要作用，即使针对某一抗原起反应的 T 细胞克隆并没有排除，但失去与相应抗原起应答的能力。而且还证明，并非胚胎期接受过抗原刺激的所有淋巴细胞克隆都会遭到排除。

对于胸腺外自身成分的耐受，有人认为主要由外周抑制细胞来维持的。许多研究表明抑制性 T 细胞（T_S）在维持免疫耐受中发挥主动抑制作用，如用正常动物的脾细胞重建在同一品系经 X 线照射动物的免疫功能，然后用抗原免疫动物，取其脾细胞作空斑形成试验，测得抗体形成细胞的数量正常；但用耐受动物的脾细胞与正常动物的脾细胞混合物重建免疫功能时，测得的抗体形成细胞的数量明显减少。说明耐受动物的脾细胞具有抑制正常动物脾细胞形成抗体的功能。使用与致耐无关的抗原免疫动物时，上述抑制作用并不发生，表明这种抑制作用是特异性的。如被动转移的细胞事先用抗 Thy－1 血清和补体处理，则不能将耐受状态继承性转移给受者。由此可见，起抑制作用的是 T 细胞，即特异性 T_S 细胞。有实验还证明新生小鼠体内还存在非特异性 T_S 细胞。正常动物体内存在着对自身抗原起应答反应的 T_H、B 以及 T_C 细胞，T_S 细胞分别对这些细胞产生抑制效应，藉此来控制自身免疫应答反应的强度。

正常机体的体液内存在封闭因子，能阻断免疫活性细胞与自身抗原的相互作用。封闭因子的本质还不清楚。已知正常机体内存在着针对自身成分的天然抗体，也有抗独特型抗体，天然抗体与抗原结合，阻止抗原与淋巴细胞表面受体结合，而抗独特型抗体能够与抗体的独特型决定簇或免疫活性细胞表面具有独特型

标志的受体特异性结合，从而阻断免疫应答反应。细胞膜成分的更新和脱落的抗原，或者与天然抗体结合后形成复合物，都可具有封闭因子的特点，如抗原抗体复合物既可遮盖抗原的决定簇（抗体过剩时），又可以与致敏淋巴细胞表面受体结合（抗原过剩时），干扰或阻断致敏淋巴细胞和靶细胞接触。复合物的 IgG Fc 段能激活 T_S 细胞，进而抑制 T_H 细胞的功能。以上资料表明，正常机体内自身耐受的维持是通过多种机制参与的复杂调节活动来实现的。这些调节活动包括免疫系统中不同功能的淋巴细胞之间和各种体液因素的相互协作和制约，使自身组织的正常成分不致遭受免疫反应的攻击而造成损伤。

研究免疫耐受的意义　研究免疫耐受的意义在于进一步认识免疫系统识别自我和非我机制，认识机体中免疫应答与免疫耐受的相互关系，阐明自身免疫性疾病的发生机制等。临床上有许多问题涉及到免疫耐受，如自身免疫与自身免疫病的发生是由于免疫耐受被终止所致；对肿瘤的排斥能力的恢复和加强与如何中断机体对肿瘤组织的免疫无反应性有关；延长移植物存活时间的理想措施之一就是设法诱导对移植物的特异性免疫耐受，既使排斥反应不发生，又不影响其他免疫防御功能，还避免了常规使用免疫抑制剂造成免疫功能低下所致的感染等。为了控制变态反应，可设法使机体产生针对某一特定抗原的免疫耐受，如青霉素含有苄甲青霉素基（BPO），为半抗原，同时也是变应原的决定簇，如将 BPO 联接到多聚体（如多聚 D－谷氨酸和 D－赖氨酸）上，可诱发小鼠对 BPO 的耐受，小鼠对 BPO 产生 IgE 抗体的应答即可终止。这一研究的深入，将有可能通过诱导免疫耐受，减少 IgE 的生成，避免Ⅰ型变态反应的发生。

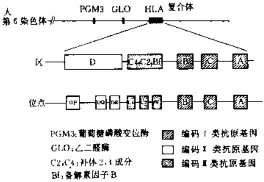
主要组织相容性复合体

在组织移植和肿瘤移植过程中，与其急性排斥反应有关的基因群体，称为主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex），简称 MHC。其负责编码的抗原系统，即组织相容性抗原，早期曾称为移植抗原，实际上在正常免疫反应中也起重要作用。MHC 具有复杂的多态性，已用于种族差异、人类起源与进化等方面的研究，其与疾病的相关性，在发病机制的研究中都具有重要意义，成为当代医学研究中十分活跃的领域。

小鼠的 MHC 是 H－2 系统，各种哺乳动物均有其 MHC 系统。人类 MHC 位于人体细胞的第 6 对染色体短臂，6p21.3 区。全长约 4 000kb，含有 70 多个已知的基因。人类 MHC 一般分为 3 区：①端粒侧长约 2 000kb 的Ⅰ类区，编码Ⅰ类抗原，至少有 17 个基因；②着丝粒侧长约 1 000kb 的Ⅱ类区，编码Ⅱ类抗原的至少 6 个 α 链基因及 10 个 β 链基因；在Ⅰ类区和Ⅱ类区之间则有长约 1 000kb 的Ⅲ类区，主要是编码补体系统相关的基因，如 C2、C4A、C4B 及备解素 B 因子（Bf）。

HLA 复合体　人类白细胞抗原（HLA）是人类 MHC 的Ⅰ类和Ⅱ类区基因编码的，因此将人 MHC 称为 HLA 复合体，各基因群位点也分别命名为 *HLA－A*、*HLA－B*、*HLA－C* 和 *HLA－D* 等。其中 *HLA－A*、*HLA－B* 及 *HLA－C* 是经典的Ⅰ类基因，编码Ⅰ类抗原的重链，此外尚有 *HLA*－E、－F、－G、－H 及－J 基因，有些功能尚不清楚。

编码Ⅱ类区基因的 *HLA*－D，主要含有 *DR*、*DQ* 和 *DP* 三个亚区（见图）。



***HLA* 基因图**

此外还有一些非 *HLA* 基因，如多功能大蛋白酶基因、运输体基因等，都与抗原处理有关。

各 *HLA* 基因群位点表现为复等位基因，其产物可出现众多的抗原特异性，根据 1991 年 WHO HLA 命名委员会确定。*HLA*－A 有 27 个，*HLA*－B 有 59 个、*HLA*－C 有 10 个，*HLA*－D 有 26 个，*HLA*－DR 有 24 个，*HLA*－DQ 有 9 个，*HLA*－DP 有 6 个（见表）。在这些已知的抗原特异性系列中，某些抗原间尚存在交叉反应，通常是因某种抗原易被分解成两个或两个以上的抗原所致，如 A9 可被分解为 A23 和 A24，后两者有人称它们为"超型抗原"（supertype antigen）；又如 Bw4 和 Bw6 也是典型的超型抗原，因为所有 B 系列的抗原不是与 Bw4 就是与 Bw6 呈现交叉反应。

HLA 复合体是受遗传特性所决定的，亲子之间的遗传方式是以单倍体型为单位，由亲代传于子代。人第 6 对染色体有两个单倍型：一个来自父亲；另一则来自母亲。两个单倍型构成 *HLA* 基因型（genotype），因而亲子之间有一个单倍型是相同的，而另一个单倍型则不相同。在同一家庭内的兄弟姐妹中，两个单倍型相同者的几率为 25%；一个单倍型相同者为 50%；两个单倍型完全不相同者也为 25%，由此可见，在家庭内寻找移植物供者，要比无血缘关系者容易得多。

HLA 复合体是多位点的共显性复等位基因系统，故其编码的 HLA 表现出高度的多态性，在不同人种或不同地区的民族中，HLA 检出的频率有很大差别，单倍

型出现的频率也有不同。由于 HLA 在人群分布上的差异和连锁遗传等原因，*HLA* 基因型的实际数值比期待的理论计数值要小得多，这种情况称为"连锁不平衡"(linkage - disequilibrium)现象。

已被检出的 HLA 抗原特异性(1991)

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B50(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	B5102	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	B5103	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	B52(5)	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B53	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B54(22)	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B55(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B56(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B57(17)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18	B58(17)		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21	B59		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22	B60(40)		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27	B61(40)		Dw14	DR13(6)		
A28	B35	B62(15)		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B37	B63(15)		Dw16	DR1403		
	B38(16)	B64(14)		Dw17(w7)	DR1404		
A30(19)	B39(16)	B65(14)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A31(19)	B3901	B67		Dw19(w6)	DR16(2)		
A32(19)	B3902	B70		Dw20	DR17(3)		
A33(19)	B40	B71(70)		Dw21	DR18(3)		
A34(10)	B4005	B72(70)		Dw22	DR51		
A36	B41	B73		Dw23	DR52		
A43	B42	B75(15)		Dw24	DR53		
A66(10)	B44(12)	B76(15)		Dw25			
A68(28)	B45(12)	B77(15)		Dw26			
A69(28)	B46	B7801					
A74(19)	B47	Bw4					
	B48	Bw6					
	B49(21)						

注：括号(　)内的抗原为被分解的抗原

A、B、D、DR、DQ、DP 系列中"W"表示抗原的暂定名

C 系列中"W"表示与补体成分相区别

A、B 系列的抗原型号相互不重叠

***HLA* 类型**　根据 *HLA* 结构、功能和在组织中分布的不同，可分为下列两类。

Ⅰ类抗原　即为 *HLA* - A、B、C 位点基因的产物。该类抗原广泛分布于全身各类组织有核细胞的表面，其中以外周血液、脾脏、淋巴结、骨髓和胸腺等组织的细胞密度较高，表皮、肺、肾、心、肌肉中的分布较少。

Ⅰ类抗原的结构是由两条肽链组成。重链 α 链由 338 个氨基酸残基组成，分子量约为 44 000，是含糖基的多肽链；轻链又称 β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2m)，分子量为 12 000，它游离于细胞膜外以非共价键与重链相连接。β_2m 并非由 *HLA* 所在的染色体编码(在人类由第 15 对染色体编码)。在血清中有不结合的 β_2m 存在。Ⅰ类抗原的重链可划分为 5 个功能区：3 个细胞膜外功能区(α_1、α_2、α_3)，每区约 90 个氨基酸，1 个跨膜区(约 25 个氨基酸)和 1 个胞质内功能区(30 多个氨基酸组成)。α_1 和(或)α_2 功能区是同种异型抗原决定簇所在部位，跨膜区和胞质内功能区经 cAMP 蛋白激酶催化而磷酸化后参与 MHC 分子的信息传递。β_2m 仅有一个功能区，人类 β_2m 由 100 个氨基酸组成，不跨越细胞膜，在细胞外与重链 α_3 区连接，它不呈现同种异型性，只表现种属特异性，其功能与稳定Ⅰ类抗原的重链表达有关。

Ⅰ类抗原的主要功能是通过约束杀伤性T细胞清除外来病毒感染的宿主细胞而发挥免疫监视功能。病毒感染宿主后产生特异性杀伤T细胞(T_C),它必须同时识别外来病毒抗原和自身的Ⅰ类抗原才能发挥杀伤靶细胞的效应,而对仅有其中一种抗原相同的靶细胞则不显示杀伤作用。在同种移植中,移植物细胞表面的Ⅰ类抗原,则是排斥反应时T_C细胞作用的靶子。因而Ⅰ类抗原被认为是T_C细胞发挥效应的约束分子。

Ⅱ类抗原　即为*HLA*-D(DR、DP、DQ)位点基因的产物。该类抗原主要分布于具有抗原呈递功能的细胞(如单核巨噬细胞、树突细胞、指状细胞和郎格汉斯细胞)和少数其他细胞(B细胞、激活的T细胞、内皮细胞、精子等)的表面。大多数器官的实质细胞(如肝、肾、甲状腺细胞)和血液中的红细胞、血小板表面都不表达Ⅱ类抗原。但在病毒感染和自身免疫病时,一些原来不表达Ⅱ类抗原的受累组织,其细胞可有它的异常表达。

Ⅱ类抗原分子由两条均跨越细胞膜的肽链组成,分子量分别为44 000(α链,由229个氨基酸残基组成)和34 000(β链,由237个氨基酸残基组成),分子量的差别主要是α链比β链糖化程度高所致。每条肽链均含有4个功能区,2个细胞外功能区(α_1、α_2和β_1、β_2)各由约90个氨基酸残基组成,其中α_1与β_1呈现个体间多态性;跨膜区约含30个氨基酸残基,细胞内区较短,通常为10—15个氨基酸残基组成。

Ⅱ类抗原的功能有两方面,一是作为激发抗原诱发宿主T_H细胞的增殖反应,并通过T_H细胞释放多种淋巴因子(如IL-2、B细胞生长因子等)而对免疫应答起扩大作用;另一方面,它是调节免疫细胞间相互作用的重要约束分子,在呈递抗原信息中,只有在参与反应的细胞的Ⅱ类抗原一致时,才能发生有效的免疫应答,因此,Ⅱ类抗原被看作是免疫应答中的重要调节分子。近年发现它也可以被细胞毒性抗体和T_C细胞识别而使靶细胞被杀伤,故也被看成是移植排斥反应的靶抗原。

除此之外,另一类抗原,即血清中的某些补体成分(备解素因子、C2、C4等),它们在分布、结构和功能上都不同于Ⅰ、Ⅱ类抗原,但在人群中同样呈现多态性,因而被称之为Ⅲ类抗原,是由MHCⅢ类抗原的基因所编码,后者与*MHC*Ⅰ、Ⅱ类基因紧密连锁,但Ⅲ类抗原不列为HLA抗原系统的成员。

HLA分型　HLA抗原特异性的检测方法称为HLA分型,常用的有血清学分型和细胞学分型。前者测知的抗原称SD抗原(serologically defined autigen),包括HLA-A、B、C、DR、DQ系列的抗原以及部分DP抗原;后者指采用混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction,MLR)法,测知的抗原称LD抗原(lymphocyte defined antigen)包括HLA-D、DP系列的抗原。

HLA血清学分型　是用HLA标准血清检测未知的淋巴细胞表面的抗原型别。目前普遍采用微量补体依赖细胞毒方法。其基本原理是应用已确定的标准分型血清,与待检细胞表面相应的HLA结合,激活随后加入的补体,使细胞损伤或裂解。利用活性染料排斥试验判定受检细胞的活性。受损或死亡的细胞被染色为细胞毒阳性。细胞毒阳性的细胞型别与标准抗体所针对的抗原型别相当。因为*HLA*基因编码的抗原是共显性的,一对等位基因编码两个抗原。在检测时每一系列抗原至多只能检出2个抗原特异性,除非是检出的抗原中存在交叉反应。若检出只有1个抗原,则可能是基因的纯合子或尚未被发现的空白抗原。标准血清的来源可以由多产妇、多次接受输血或移植者经筛选后获得,也可通过计划免疫志愿者或用杂交瘤技术制备单克隆抗体。用血清学分型法检测HLA—A、B、C(Ⅰ类)抗原时,应用上述标准血清检测受检者外周血分离的淋巴细胞即可;但在检测HLA—DR、DQ(Ⅱ类)抗原时,则上述的抗HLA血清需经过吸收(常用多个个体的血小板吸收)以除去抗HLA—A、B、C抗原的抗体活性,而且需要分离受检者外周血的B细胞作靶细胞。

HLA细胞学分型　是以MLR作为基本技术测定受检者淋巴细胞对标准细胞型别的应答反应来判定的。两个无关个体的淋巴细胞在体外混合培养时,一方的淋巴细胞表面的Ⅱ类抗原能刺激另一方的T细胞发生增殖反应,这可用形态学方法计数转化细胞的百分数或核素法测定核素标记物的数量判定,MLR反应强度与双方细胞组织相容性的差异程度相关。如果混合培养中双方淋巴细胞互相刺激而增殖,称双向MLR,如果将一方的淋巴细胞事先用X线或丝裂霉素C处理使之失去增殖反应能力,而保留受处理细胞抗原刺激能力,此时的MLR只有一方的细胞发生增殖反应,称单向MLR。细胞分型时常用单向MLR方法。根据选用标准细胞的类型不同,分为阴性反应分型法和阳性反应分型法。

(1) 阴性反应分型法:选用的标准细胞为纯合子分型细胞(homozygous typing cell,HTC)。这种细胞的一对同源染色体上两个HLA单倍型完全相同,故细胞表面只表达一种HLA-D抗原。在MLR试验系统中,以X线灭活各个型号的标准细胞为刺激细胞,受检者细胞为应答细胞,若出现阳性增殖反应,表明受检者细胞与标准细胞的HLA-D抗原型号不同,如为阴性反应,则表明受检者细胞与HTC的HLA-D抗原型号相同。HTC在普通无血缘关系的人群中是十分罕见的,通常在近亲(姑表、姨表)婚配的子代中找到。

(2) 阳性反应分型法:选用的标准分型细胞是预致敏的淋巴细胞,故此方法又称预致敏淋巴细胞分型法(primed lymphocyte typing,PLT)。它的基本原理是应

用已致敏的淋巴细胞作为 MLR 试验系统中的应答细胞,受检者细胞事先灭活作为刺激细胞。若刺激细胞的 LD 抗原与预致敏淋巴细胞所识别的抗原特异性相同,则预致敏淋巴细胞迅速发生二次反应。这一方法的优点是试验时间短,可节省来源困难的 HTC。过去认为用此方法检定的抗原为 HLA-D 抗原,以后发现它是 B 细胞上的另一种抗原,即现称的 HLA-DP 抗原。

HLA 分型对医学和人类学的研究有重要的实际意义。如对器官移植前供受者选择、预防某些非溶血性输血反应、鉴定亲子间的关系、HLA 与疾病相关性以及分析人种来源和民族迁徙等,都提供了有效的手段。

HLA 与疾病相关性 临床上某些疾病,尤其是一些自身免疫性疾病患者常发现某些 HLA 表现型检出率特殊地增高或缺少,因而认为这些疾病的发生与 HLA 的遗传特性有关。

HLA 与疾病相关性的研究,通常采用家系调查和人群调查的方法。目前所获得的资料大多数是用人群调查的方法获得的,即调查某种疾病患者群的 HLA 抗原特异性检出频率与健康人群对照组相比较,依 X^2 求 P 值,并由患者组织和对照组的抗原出现频率计算其相对危险值(relative risk,RR)。以 P_d 表示患者组频率,P_c 表示对照组频率,依下式求得 RR。

$$RR = P_d(1 - P_c)/P_c(1 - P_d)$$

RR = 1 时,两者无区别;RR ≥ 4 时,HLA 与疾病的相关性较肯定;RR < 1 时,表示对疾病有抵抗性。研究 HLA 与疾病相关性的研究资料,不仅有助于了解遗传因素在疾病发病机制中的作用,而且对疾病的诊断、预防和预后判断都有重要意义。从现有资料发现 HLA 与疾病相关有以下几种情况:①与 HLA 相关的疾病大多是病因和发病机制不明并伴有免疫学异常的表现。②不同人种或民族,同一疾病与 HLA 相关的抗原不完全一致,但强直性脊椎炎和 Behçet 病的相关抗原却相同。③HLA 两类抗原与疾病相关性的显著程度不同,如 HLA-B27 与强直性脊椎炎呈很强的阳性相关,而许多自身免疫病与 HLA Ⅱ 类抗原的相关性更为明显。④除发现与疾病呈阳性相关的 HLA 抗原外,也发现某些 HLA 抗原与疾病呈阴性相关,即在一些疾病患者很少检出该型别的抗原。如青幼年型糖尿病患者 DR3 和 DR4 抗原频率显著地高于正常人群,但却很少检出 DR2 和 Dw2 抗原,有人认为前一种情况是可能存在与该抗原连锁的易感基因,而后一种情况可能存在抵抗基因。

HLA 与疾病相关的机制不完全清楚,有几种不同的解释。①疾病易感基因假说:认为疾病与 HLA 抗原不存在直接的因果关系,某些与疾病相关的抗原并不是疾病发生的原因,可能是存在与编码这些抗原的基因相连锁的疾病易感基因有关。②受体假说或分子模拟假说:前者认为 HLA 抗原可能具有致病因子(如病毒或其他病原体及其产物)的受体功能,增加了疾病的易感性。后者则认为某些致病微生物在分子结构上与特定的 HLA 抗原相似,以致把外来抗原视为自身抗原而不产生免疫反应,病原体不能被清除而造成慢性感染。③近年发现自身免疫病与 HLA Ⅱ 类抗原的相关更为密切,而 Ⅱ 类抗原是由调节免疫应答的 *HLA*-D 区基因编码的,可能由于免疫应答基因存在缺陷或异常,使免疫调节紊乱而导致自身免疫过程。

变态反应

变态反应(allergy)是指机体受同一抗原物质再次刺激时发生的一种异常的特异性免疫反应,表现为组织损伤或(和)生理功能紊乱等病理过程或疾病。它的发生是由于抗原(包括半抗原)初次进入机体后,诱发产生了特异性抗体或致敏淋巴细胞,机体呈现反应性增高状态(致敏),当致敏机体再次接触相同的抗原时,抗原即可与形成的抗体或致敏淋巴细胞相互作用而发生反应。

变态反应的原意是指机体初次接触抗原物质后"改变了的反应性",它包括机体对抗原反应性的降低——免疫反应和反应性增高——过敏反应或超敏反应,前者对机体有利的是对病原体的防御或抵抗,而后者是造成机体组织损伤等不利作用。长期以来免疫反应被认为是机体识别和排斥非己抗原物质的生物学现象,但对变态反应相关的术语——过敏反应、超敏反应、免疫损伤看作是同一大类异常的病理性免疫反应过程。

引起变态反应的抗原称为变应原或致敏原,其种类繁多,包括异种抗原(如微生物、寄生虫及其产物、疫苗制剂、动物血清、动植物粉尘、食物、药品或化学试剂等)、同种抗原(如红细胞抗原、白细胞抗原等)、自身抗原(改变了的自身组织抗原成分)。它们通过不同途径(皮肤、呼吸道、消化道、血液等)进入机体引起致敏。但变态反应的发生受个体遗传因素和其他因素的影响。

关于变态反应的分型经几次修正后逐步完善。早期根据机体再次接触抗原后反应发生的速度不同而分为速发型与迟发型两种类型。速发型变态反应的发生高峰一般在再次接触相应抗原后几分钟到几小时内,可通过致敏个体的血清抗体被动转移到正常受者使之致敏;迟发型变态反应的高峰常出现在再次接触抗原后 24～72h 内,仅能用致敏淋巴细胞或转移因子被动转移至正常受者。Gell 和 Coombs(1963)根据变态反应发生的机制,即参与反应的抗体类型或细胞、抗原与抗体或细胞的反应方式,将变态反应分为四种类型(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型)。Ⅰ型为速发型(过敏反应型),Ⅱ型为细

胞毒型，Ⅲ型为抗原抗体复合物型，Ⅳ型为迟发型(致敏淋巴细胞介导型)。以后有人在此基础上又增加了两型(Ⅴ型和Ⅵ型)，但并未被公认。因为这两型实际上是Ⅱ型的一种特殊型式。Ⅴ型是抗体与细胞膜抗原相互作用后并不引起细胞毒性作用，而是刺激细胞分泌增加和功能增高(刺激型)，Ⅵ型则是抗体与细胞膜抗原结合后，通过抗体 Fc 段与带有 Fc 受体的细胞结合而发挥细胞毒性作用，此即"抗体依赖的细胞介导毒性作用，但这一现象只是在体外实验中观察到，体内是否如此，尚无证据。

Ⅰ型变态反应　Ⅰ型变态反应又称过敏反应型或 IgE 介导型超敏反应，因反应发生迅速，故又称速发型。其致敏机制主要是在变应原刺激下诱发机体产生以 IgE 为主的抗体。IgE 对分布在呼吸道、消化道粘膜、皮下疏松结缔组织和血管周围的肥大细胞以及血液中的嗜碱粒细胞具有高度亲和力，通过其 Fc 段与上述细胞表面的 Fc 受体(FcεRⅠ)结合而使机体处于致敏状态。IgE 与这些细胞的结合有严格的种属特异性，因而称为嗜同种细胞抗体。其他类型的细胞(如 T 细胞、B 细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞)也有低亲和力的 IgE 受体(FcεRⅡ、CD23)，但其主要作用是调节 IgE 的产生和炎症介质的释放。当致敏机体再次接触相应的变应原时，结合在肥大细胞和嗜碱粒细胞表面的 IgE 分子与变应原发生桥联反应，激活细胞膜和细胞内的一系列酶促反应过程，包括磷脂甲基化和随后发生的磷脂氧化代谢、Ca^{2+}通道开放并进入细胞、细胞内蛋白的磷脂化和能量产生等。这些变化主要引起两种结果。一是在磷脂代谢过程中迅速完成某些过敏反应介质，如白三烯(leukotriene，过去曾称为过敏性慢反应物—SRS-A)、前列腺素和血栓烷等，它们都属于花生四烯酸的产物。另一结果是细胞激活后产生的能量在 Ca^{2+} 参与下引起胞质内微管聚集和微丝收缩，使细胞内预存的分泌颗粒(内含组胺、血小板激活因子等)移向细胞膜并与之融合，颗粒释出细胞(此过程称为脱颗粒反应)。肥大细胞与嗜碱粒细胞的脱颗粒反应和新合成的介质释放，导致反应局部平滑肌痉挛、小血管扩张、毛细血管通透性增高、腺体分泌增加、嗜酸粒细胞的积聚等，视受累器官组织的不同而表现出过敏反应的各种临床症状。参与过敏反应的介质已知有 20 多种，主要的如组胺、白三烯、嗜酸粒细胞趋化因子(ECF)、血小板激活因子、激肽释放酶、前列腺素、5 羟色胺等。它们作用的强度不同，既可是协同的，也有拮抗的。如白三烯对平滑肌收缩作用比组胺要强 100—1 000 倍。ECF 有吸引嗜酸粒细胞进入反应局部，嗜酸粒细胞有吞噬变应原与 IgE 形成的复合物作用，其胞质颗粒中含有组胺酶、芳基硫酸酯酶和磷脂酶 D，能灭活肥大细胞释放的相应介质如组胺、白三烯、血小板激活因子等，故有反馈抑制过敏反应发展的作用。但它又能释放主要碱性蛋白(major basic protein，MBP)、嗜酸粒细胞衍生的神经毒素(eosinophil derived neurotoxin，EDN)和嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein，ECP)，对粘膜上皮有毒性作用。此外，它也能合成白三烯和血小板激活因子，使反应过程复杂化。此外，已知细胞脱颗粒和介质释放反应与细胞内环腺苷酸(cAMP)或(和)环鸟苷酸(cGMP)的水平有关，凡能使 cAMP 水平降低或 cGMP 水平增高的药物均能增强释放过程，反之，释放反应被抑制，这对防治Ⅰ型变态反应有重要的临床意义。

属于Ⅰ型变态反应的疾病有青霉素过敏性休克、血清过敏症、支气管哮喘、过敏性鼻炎、过敏性胃肠炎等。另外，称作特应性的、与遗传有明显关系的自发过敏症如花粉症也属此型。

Ⅱ型变态反应　Ⅱ型变态反应又称细胞毒型或溶细胞型变态反应。该型反应的特点是体内产生的抗体(多属 IgG，少数为 IgM 或 IgA)与靶细胞表面抗原结合，或与细胞表面所吸附的抗原或半抗原结合，或抗原与抗体结合后吸附于细胞表面，通过不同途径损伤靶细胞：①固定并激活补体，使靶细胞发生不可逆性损伤。②抗体的免疫调理作用，使靶细胞表面所结合抗体的 Fc 段以及激活的 C3b 与吞噬细胞表面的 Fc 受体和 C3b 受体结合，靶细胞易被吞噬破坏。③抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)，K 细胞的 Fc 受体与结合在靶细胞表面的抗体 Fc 段结合，K 细胞被激活而破坏靶细胞(此途径即"Ⅵ"型变态反应的免疫损伤机制)。该型反应所涉及的组织主要是血细胞和肺、肾的基底膜。另外，又发现一些抗体是针对某些内分泌器官的细胞表面受体分子(实质上也是细胞膜上的抗原)的，它们相互结合后并不导致细胞的损伤或破坏，而是刺激或阻断了受体的功能而致病(即曾被称为Ⅴ型或刺激型变态反应的致病机制)。

属于Ⅱ型变态反应的疾病有免疫性血细胞减少症(如溶血性贫血、白细胞减少症、血小板减少性紫癜)、输血反应、新生儿溶血症等。此外，被称为抗受体病如甲状腺机能亢进、重症肌无力症等也可列入该型。

Ⅲ型变态反应　Ⅲ型变态反应又称免疫复合物型变态反应。其特点是细胞外游离的抗原与体内生成的抗体(IgG 和 IgM，少数为 IgA)结合形成可溶性免疫复合物，在一定条件下沉积于全身或局部血管壁基膜或组织间隙，通过激活补体、血小板和其他细胞产生一系列致炎因子，如补体裂解产物 C3a、C5a 可引起嗜碱粒细胞释放血管活性胺类，吸引中性粒细胞至局部并释放多种蛋白酶。血小板聚集和释放可激活凝血过程，使复合物沉积部位发生一系列炎症变化，表现为血管损伤性炎症、局部缺血或出血、组织坏死等。这种反应常见的部位是皮肤、肾小球和关节滑液囊等。

属于Ⅲ型变态反应的疾病有血清病、肾小球肾炎、

过敏性肺泡炎以及局部过敏坏死反应。

Ⅳ型变态反应 Ⅳ型变态反应又称迟发型变态反应，一般在再次接触变应原后48—72h反应才达高峰。该型变态反应由致敏的T细胞介导，无需抗体或补体参与。可通过致敏T细胞、转移因子或致敏的Ia^+巨噬细胞传输而引起正常机体致敏。参与该型变态反应的致敏T细胞主要为T细胞亚群T_{DTH}。它们不直接与游离抗原结合，必须同时识别带有相应抗原的靶细胞和细胞自身的MHC产物。致敏的T_{DTH}细胞与相应抗原接触后被激活而释放一系列淋巴因子（如巨噬细胞移动抑制因子MIF、巨噬细胞趋化因子MCF、巨噬细胞激活因子MAF等）吸引其他细胞聚集到反应局部参与反应，致敏的T_C细胞可直接与相应抗原的靶细胞接触而破坏或杀伤靶细胞。

属于Ⅳ型变态反应的疾病有传染性变态反应、接触性皮炎、过敏性脑脊髓膜炎等。器官移植后发生的急性排斥反应也属此型。

免疫缺陷

免疫缺陷（immunodeficiency）是指抗体免疫系统缺陷或免疫应答障碍。免疫缺陷可因遗传因素或先天因素所致，称为先天性免疫缺陷；但大多数则继发于某些疾病或使用免疫抑制疗法后，称为继发性免疫缺陷。免疫缺陷的发生主要是由于免疫活性细胞及参与免疫应答的其他成分（巨噬细胞、补体等）在发生、分化、代谢或相互调节等环节上的异常所致。由于免疫系统各个组成部分的功能是相互影响的，故当某一部分发生缺损时，常可出现多种免疫功能的缺损或异常。免疫缺陷病患者对微生物易感性增高，出现反覆或迁延不愈的急、慢性感染，还常伴有自身免疫病和变态反应性疾病，恶性肿瘤的发病率也明显增高。

先天性免疫缺陷 也称原发性免疫缺陷，多发生于婴幼儿，其发病原因与遗传或先天发育异常有关。因此，病儿除表现有免疫功能缺陷外，还可伴有其他组织器官的发育异常或畸形。先天性免疫缺陷的分类有多种，就淋巴细胞而言，可分为下列几类：

免疫球蛋白缺陷 可为各类免疫球蛋白均缺陷及仅有一类免疫球蛋白缺陷，前者如X－性连锁低丙种球蛋白血症，属X－性连锁隐性遗传病。表现为骨髓前B细胞分化发育障碍，病儿外周血中常不能检出$SmIg^+$ B细胞；接种疫苗后不产生抗体；抗A和抗B血型抗体效价也明显低下。病儿在出生半年后发生反覆持久的细菌感染，特别对具有荚膜的化脓性细菌最敏感。还常伴有类风湿性关节炎和吸收不良等。免疫球蛋白缺陷也可以是某一类Ig缺损而其他类型免疫球蛋白正常，其中以IgA缺陷为最常见。本病有明显的家族性，但遗传方式还不清楚。患者易患上呼吸道感染，特别是副鼻窦炎和中耳炎，哮喘的发病率也较其他人群为高；并常伴有吸收不良或肠道感染，由于分泌到肠粘膜表面的SIgA减少，不能有效阻止某些抗原物质的吸收，故容易产生食物过敏症。

胸腺发育不全 又名DiGeorge综合征。本病表现为T细胞发育分化障碍，细胞免疫功能部分或完全缺如；B细胞功能正常，但也可能与功能减退和T辅助细胞功能不足有关。患儿出生后第3至4个月发生各种严重的病毒或真菌感染，呈现反覆或慢性过程，接种牛痘、麻疹疫苗和卡介苗等往往发生严重反应，甚至死亡。因胚胎期胸腺与甲状旁腺均起源于第3、4咽囊，患者可伴有甲状旁腺发育不全所致的低钙血症，这些症状常在出生后即可发生。

联合型免疫缺陷 少见，细胞和体液免疫均存在缺陷。一般为常染色体隐性遗传（Swiss型），也可以是X－性连锁隐性遗传。发病环节可能是骨髓多能干细胞向淋巴细胞系列分化过程发生障碍，也可能是因胸腺内T细胞分化障碍所致。本症患者胸腺只留痕迹，外周淋巴组织发育不全，缺乏T细胞和B细胞，细胞和体液免疫应答反应均明显降低。患儿出生后常因并发严重感染而夭折。

疑为先天性免疫缺陷患者，除进行免疫学功能检查外，应使用抗菌疗法，同时针对病因治疗。如体液免疫缺陷，则采用丙种球蛋白治疗；如细胞免疫缺陷，可试用移植胎儿胸腺及胎儿肝，应尽早使用，以尽快地为患儿提供免疫干细胞。还可考虑采用组织相容性抗原接近者的骨髓移植。

慢性肉芽肿 是一种因中性粒细胞内某些酶类缺乏所引起的非特异性免疫功能缺陷病。本病大多数是X－性连锁隐性遗传病，偶而为常染色体隐性遗传病。患者吞噬细胞内缺乏使还原型辅酶Ⅰ（NADH）或还原型辅酶Ⅱ（NADPH）氧化的酶类，以致通过糖酵解和戊糖磷酸通路利用糖的能力降低，细胞内产能不足，氧自由基等生成减少，因而细胞杀菌能力降低，对一些条件致病菌易感，致使患儿在1—2岁时就开始反覆发生严重感染，造成淋巴结、肝、脾、肺、骨髓等处形成多发性肉芽肿。

补体缺乏或异常 补体缺陷是指补体合成降低或消耗过多而出现的异常，可以是由于抑制物的缺乏以致自发性补体消耗增多（如C3b灭活剂缺乏所致的C3消耗过多）；也可以是补体水平正常而仅表现为功能异常（如家族性C5灭能症）。因为补体参与调理、杀菌和白细胞趋化作用，故补体缺乏时也容易并发感染。遗传性血管性水肿就是由于患者血清中缺乏$C\bar{1}$抑制剂，血中激活的$C\bar{1}$量增多，由此引起血管扩张和毛细血管通透性增高；$C\bar{1}$抑制剂缺乏时，凝血因子Ⅻ和纤溶系统的激活，可使激肽系统激活，所生成的激肽类，也有扩张小血管和增高毛细血管和微静脉通透性的作

用，导致呼吸道、消化道粘膜和皮肤水肿。

继发性免疫缺陷　继发性免疫缺陷是指发生在其他疾病基础上的免疫缺陷，远较原发性免疫缺陷多见。由于免疫功能低下，使患者对条件或机会性致病菌的易感性增高。本型免疫缺陷可发生于任何年龄，临床表现随原发病的不同而异，有的可为暂时性，而有些则是永久性的。免疫系统受累的范围和程度也不一致(见表)。

继发性免疫缺陷的某些原因和程度

原　因	缺乏体液免疫	缺乏细胞免疫
病毒性疾病	+	++
某些慢性细菌感染	+	+
肠道功能紊乱	+	+
免疫抑制剂应用	+	++
肾病综合征	-	++
糖尿病	-	+
胸腺瘤	+	-
各种恶性肿瘤	+	++
脾切除后	-	+

感染　许多微生物感染可引起继发性免疫缺陷，但各种病原体和不同病程阶段中，其缺陷的程度及性质是不同的。如麻风杆菌感染中结核样型麻风患者体内不容易找到病原菌，而且细胞免疫正常；瘤型麻风患者体内杆菌数量多，而特异性细胞免疫几乎完全丧失，相反体液免疫超过正常，因而在血流中可形成抗原抗体复合物。病毒性感染常引起细胞免疫低下。人类免疫缺陷病毒(HIV)所引起的艾滋病中，T_H 细胞(CD_4^+)功能严重缺陷，B 细胞、单核吞噬细胞和 NK 细胞等均发生功能障碍，导致卡氏肺囊虫、巨细胞病毒以及其他条件致病性微生物感染的发生，或并发卡波西(Kaposi)肉瘤。

恶性肿瘤　恶性肿瘤，尤其是淋巴组织肿瘤，可进行性地抑制患者的免疫系统功能，如霍奇金(Hodgkin)病、急性淋巴性白血病常累及 T 细胞，主要影响细胞免疫功能；慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤和巨球蛋白血症则影响体液免疫，容易发生细菌感染。其他形成实体的恶性肿瘤病人也常有细胞免疫功能降低。

药物　长期或大剂量使用皮质类固醇，可以导致病人胸腺萎缩和 T 细胞溶解、破坏，以致外周血中淋巴细胞减少，对植物凝集素的应答反应降低；由于巨噬细胞也受抑制，将会间接地影响 T 细胞和 B 细胞功能。环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等细胞毒药物的作用，对 T、B 细胞功能产生明显的抑制作用，以致病人对平时不易致病的病原体(如卡氏肺囊虫、巨细胞病毒等)的易感性明显增高，且肿瘤的发生率也升高。所以，当临床上应用上述药物治疗自身免疫性疾病或器官移植后的排斥反应时，要注意这类药物的非特异性免疫抑制作用所造成的严重后果。某些抗生素(如氯霉素、四环素、庆大霉素和卡那霉素)也有抑制免疫功能的副作用。

蛋白质减少　蛋白质丧失、消耗过多或合成不足均可导致免疫功能低下。慢性肾小球肾炎或肾病综合征、急性或慢性消化道疾病和大面积烧伤或烫伤时，蛋白质(包括免疫球蛋白)可经泌尿道、消化道或皮肤创面大量丧失。慢性消耗性疾病时，蛋白质的消耗增多；消化道吸收不良，可引起蛋白质合成不足，并可导致免疫球蛋白减少，体液免疫功能降低，病人多易发生细菌感染。

放射性损伤　放射疗法治疗恶性肿瘤或用于抑制同种器官移植排斥反应时，病人常易合并感染，甚至危及病人生命，其中主要原因之一是由于放射性损伤引起机体非特异性免疫功能受损及特异性免疫功能受到抑制。大剂量的意外放射性损伤常可造成永久性免疫缺陷病，需用骨髓或胚肝移植来重建免疫系统功能。

自身免疫

自身免疫(autoimmunity)是指免疫系统对自身组织成分产生免疫应答的一种异常免疫现象。它可以是机体抗原所引起特异性淋巴细胞异常，对正常组织发生的免疫应答状态，或正常淋巴细胞对机体自身组织成分改变而发生的免疫应答状态。如果淋巴细胞或其产物抗体或淋巴因子与自身成分发生反应而导致组织损伤，产生病变或临床症状，则为自身免疫病(autoimmune disease)。

自身免疫的发生机制　自身免疫的发生可能涉及多种机制，简述如下。

抗原改变导致自身免疫　有以下两种情况：

(1) 隐蔽抗原(sequestered antigen)释放：成年个体内缺乏对自身抗原起反应的细胞克隆，只有少数无功能活性的“禁株”(forbidden clones)残留下来，它们在免疫系统功能紊乱时被活化而产生自身免疫反应。一些被称为“隐蔽”自身抗原(如精子、晶状体、甲腺球蛋白等)由于在个体发育早期还未出现，或由于处于特殊的解剖部位或受屏障阻隔而未曾与免疫系统接触，因而机体对其并未形成免疫耐受。在机体发生感染、外伤时，它们可被释放入血，与免疫系统接触而引起自身免疫反应。例如输精管结扎术后常会出现抗自身精子的抗体，眼组织损伤后可发生交感性眼炎等。

(2) 自身组织成分抗原性质改变：已发现多种理化和生物性因素可通过多种方式改变组织、细胞的抗原性质，包括直接使组织抗原物质变性，或者改变细胞代谢过程或遗传物质的结构，从而改变了细胞膜抗原的表达，或者通过与组织成细胞蛋白质载体结合而改

变了自身的抗原结构。药物能与自身组织抗原相结合，诱发机体产生自身抗体。

外界抗原与机体组织抗原的交叉反应 如果外源性抗原物质与机体自身抗原之间有共同抗原存在，由于外来抗原的刺激，机体可产生针对自身成分起交叉反应的免疫应答。如乙型溶血性链球菌与心肌有共同抗原成分，故风湿热患者血清中的抗链球菌抗体可与心肌成分发生交叉反应，导致自身免疫性心肌炎。此外，急性肾小球肾炎、支原体肺炎、大肠杆菌性结肠炎等也属交叉反应性所致的自身免疫病。外界交叉反应抗原也能通过"T细胞旁路"来刺激 T_H 细胞而消除其耐受性，于是B细胞就获得 T_H 的辅助信号，导致自身免疫过程的发生。

胸腺发育和功能异常 胸腺通过腺体内微环境和胸腺激素的作用而促进T细胞及其亚群的分化与成熟。新西兰黑小鼠(N2B)血清中胸腺激素样活性降低后可出现B细胞活性过度增强和T细胞功能明显降低，很难诱导出免疫耐受性，其 T_S 细胞缺失和功能降低与自身免疫发生密切相关。传输胸腺细胞可以延缓自身免疫的发生。

免疫网络调节的异常 机体免疫系统中存在着一个复杂的调节网络，以独特型－抗独特型呈环状形式依次发生连锁反应。经实验证明，在缺乏抗原刺激的情况下，抗独特型抗体可模拟抗原作用刺激免疫应答。如用针对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的抗独特型抗体免疫动物可诱导产生抗HBsAg抗体。用针对Ⅱ型脊髓灰质炎病毒抗体的抗独特型抗体免疫动物诱发产生抗脊髓灰质炎病毒的中和抗体。从这些实验资料推测，一些外来微生物抗原激发免疫系统产生的抗体，它的独特型可能与自身抗体或自身反应细胞表面受体的独特型在结构上相似，有可能激发自身免疫反应。已发现动物或人体自身免疫患者的一些自身抗体带有此种交叉反应的独特型，能激发自身免疫反应。

此外，激素，特别是雌性激素，也能影响自身免疫的发生发展。有些自身免疫病还与机体的遗传因素有关，如HLA系统Ⅱ类抗原的异常表达，使其获得抗原呈递能力，可诱发自身免疫应答而致病。

自身免疫反应损伤组织的机制 主要涉及Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ类变态反应。Ⅱ类变态反应主要通过自身抗体与细胞表面抗原结合并激活补体而引起细胞破坏或溶解，常见为自身免疫性血细胞(红细胞、白细胞、血小板)减少症。此外，自身免疫性甲状腺炎可能是通过K细胞借助相应抗体桥联发挥杀伤靶细胞效应作用而致病。在一些特殊情况下，自身抗体不一定直接破坏细胞，而是通过刺激或阻断细胞表面受体的功能而致病，例如毒性甲状腺肿患者，甲状腺激素产生过多是由于刺激甲状腺免疫球蛋白(thyroid－stimulating immunoglobulin，TSI)结合并刺激甲状腺细胞表面TSI受体所致；又如重症肌无力患者体内出现抗乙酰胆碱受体的抗体，封闭了神经突触后膜上的相应受体，从而阻断了神经肌肉接头的神经冲动的传递所引起。Ⅲ型变态反应参与的自身免疫病，即免疫复合物型自身免疫病，如系统性红斑狼疮病人体内有多种自身抗体形成，其中DNA－抗DNA复合物可沉积于肾小球基底膜引起肾小球肾炎、类风湿性关节炎病人体内的类风湿因子(一种直接对自身IgG的IgG和IgM抗体)与自身构象改变的IgG结合成免疫复合物，沉积在关节组织上而激活补体，引起局部炎症反应。Ⅳ型变态反应涉及的自身免疫病，又称迟发型超敏性自身免疫病，表现为病损部位大量单个核细胞浸润，此乃对自身组织、细胞致敏的T淋巴细胞，释放多种淋巴因子造成局部炎症所致。慢性溃疡性结肠炎、胰岛素依赖性糖尿病病人的组织损伤均可能与致敏T淋巴细胞参与有关。

移植免疫

移植免疫(transplantation immunity)是指将供者的组织或器官移植到受者后，受者的免疫系统对移植物所产生的免疫应答。它包括受者(也称宿主)对移植物的排斥应答(rejection)和移植物抗宿主应答。目前，器官移植已用于治疗某些器官功能衰竭者，以维持机体的生命。

移植类型 根据组织、器官移植物来源及其与宿主遗传学的关系可分为：①自体移植物(autograft)，是指移植物取自受者本身，如烧伤病人的自体皮肤移植。②同基因或同系移植物(syngenic graft)，是指同种之间基因型相同的两个个体间的移植物，例如同卵双生者间的移植或近交系动物之间移植。③同种异体移植物(allograft or homograft)，是指同种内不同个体间的移植物。④异种移植物(xenograft或heterograft)，是指不同种系个体间的移植物。

机体对移植物的排斥反应 移植排斥反应也可称之为宿主抗移植物反应(host versus graft reaction，HVGR)，其本质是一种免疫反应现象。用实验动物皮肤移植模型证实了排斥反应的免疫学特征，如致敏性、特异性、记忆性、耐受性和过继性，移植排斥反应的发生发展一般经历三个阶段：

致敏过程或激发免疫过程 移植抗原激发受者的免疫反应可通过不同的方式。移植物释出的可溶性抗原或脱落的细胞碎片，随淋巴或血流转运至邻近或远处的淋巴组织，通过抗原呈递细胞(APC)处理与呈递，使受者的免疫活性细胞致敏。在实质脏器移植时，因为灌流冲洗不彻底而残留于组织间质中的"过路白细胞"(passenger leucocyte)，包括巨噬细胞和树突细胞，它们可移行至血液中随血流进入淋巴组织而直接引起致敏。另外，受者外周血循环中的淋巴细胞流经移植物

时，一部分淋巴细胞又可与移植物细胞表面的移植抗原接触而致敏。随后，致敏的细胞移行至局部或远处淋巴组织中增生。激发移植排斥反应的过程，除MHC Ⅰ类基因编码的抗原与T杀伤细胞前身和B细胞直接结合外，更重要的是MHCⅡ类基因编码的抗原，它们广泛分布于APC细胞的表面，且能直接刺激T_H细胞，使之增生并产生大量淋巴因子，主要是白介素IL-2，后者可协助T_C细胞前身分化成熟为T_C细胞和B细胞分化成熟为分泌抗体的浆细胞，并促进和维持T淋巴细胞（特别是T_C细胞）及其他细胞（如NK细胞）的克隆增殖。APC细胞除了提供第一信号—抗原外，还发放第二信号即IL-1，后者不仅能直接激发T_H细胞，且对T杀伤细胞前身和B淋巴细胞的活化起重要作用。在有Ⅱ类抗原表达的细胞中，D型的MHCⅡ类抗原更丰富和免疫原性更强，在激发免疫反应中起着重要作用。

增生反应过程　受者体内的免疫活性细胞经移植物抗原致敏而被激活后，在移植物内或淋巴组织中经一系列细胞代谢变化而出现增生，表现为移植物局部引流的淋巴结肿大，结内淋巴细胞增殖并可见原淋巴细胞（淋巴母细胞）形成。通常可溶性抗原引起体液免疫反应；脂溶性及细胞性抗原引起细胞免疫反应；组织相容性抗原则引起细胞和体液两种免疫反应。体内的这种增生反应类似于两个不同遗传型个体的淋巴细胞在体外混合培养中的反应情况，混合培养后3d即可发现细胞增殖和原淋巴细胞形成，故有人把体外混合淋巴细胞反应中的增殖反应作为受者对移植物识别时相反应的体外模型。

效应或杀伤过程　移植排斥反应最终导致移植物的破坏，这是由于体内产生了T_C细胞和具有细胞毒作用的抗体所致。B细胞产生的抗体可通过激活补体或抗体依赖的细胞毒性（ADCC）使移植物遭受破坏。移植抗原特别是MHCⅡ类抗原在IL-1的参与下激活T_H细胞，并使之产生大量淋巴因子，包括B细胞增殖因子和B细胞分化因子，它们在B细胞产生抗体中也起重要作用。T细胞破坏移植物的确切机制仍未完全清楚。参与攻击移植物的T_C细胞是在T_H细胞协同下由T_C细胞前身分化发育而成的。T_C细胞可直接攻击移植物的靶细胞或通过释放淋巴因子使靶细胞破坏。目前一般认为T_C细胞是参与移植物急性排斥反应的主要效应细胞，而T_H细胞能促进它们的分化和增殖，起了放大免疫的作用，从而加速和加剧排斥反应的发生发展。但必须指出的是，参与移植排斥反应整个效应过程的细胞是多种类型的，包括巨噬细胞、NK细胞、K细胞和中性粒细胞等。另外，不同组织器官移植引起的排斥反应有不同的表现。以临床肾移植为例，同种肾移植后可以出现超急性、急性或慢性3种类型的排斥反应，其发生机制各不相同。

移植排斥反应的类型　主要分为3种。

超急性排斥反应（hyperacute rejection）　此类排斥反应的发生是由于受者体内存在抗供者HLA抗原的抗体所致。大多发生在事先致敏的受者在移植器官的血流接通后数分钟至几小时之内。排斥反应发生急剧，其发生机制可能与下列因素有关：①供受者间的ABO血型不相容。②受者血液中含有抗供者白细胞、血小板的抗体。这些抗体往往是由于受者过去接受过输血、多次妊娠或接受过移植而生成的，也可能是由于与移植抗原有交叉反应决定簇的病原微生物感染所诱发的。移植物的HLA抗原或ABO抗原与受者血清中相应的抗体结合，形成免疫复合物，激活补体系统、凝血系统和激肽系统，使移植物血管内皮细胞肿胀破裂，中性粒细胞和血小板在局部聚集，加剧血管炎症反应和促进血管内凝血。本型反应也可由非免疫因素引起，如供肾缺血时间过长、灌洗不彻底等，均因损伤血管内皮细胞，引起血管内弥漫性凝血而导致移植物的破坏。超急性排斥反应的临床表现主要是少尿或无尿。一旦发生，就难以逆转，移植因而失败，需立即切除移植肾，否则会引起机体死亡。但此型排斥反应可以通过移植前正确合理的配型、充分灌洗移植肾和检出事先存在的抗供者抗体来预防。

急性排斥反应（acute rejection）　此型排斥反应是同种器官移植中最常见的一种，除单卵孪生子间的移植和同胞兄弟姐妹中两个HLA单型完全相同者之间的移植外，一般难以避免。但如采用血清学配型和细胞学定型来选择HLA抗原差异最小的理想供者和及时确诊排斥反应，并用最恰当的免疫抑制疗法抑制免疫反应，则急性排斥反应可获得缓解，移植肾的功能也可以恢复。急性排斥反应一般发生在移植后1周至3个月内，个别病例也可发生在术后数年以后，但通常在移植1—2年后，则甚少发生急性排异反应。这类排斥反应的发生主要取决于供受者组织相容性抗原的相容程度、免疫抑制水平、受者免疫应答水平等因素。它的发展较为迅速，最终导致移植肾功能的部分或完全消失。临床主要表现为发热、盗汗、烦躁不安、体重突然增加、血压升高等。移植肾局部可出现胀痛、体积增大、肾功能急剧减退等。急性排斥反应发生的机制可能有细胞免疫和体液免疫机制的共同参与，一般认为移植后早期发生的急性排斥反应以细胞免疫反应为主，病理形态以肾间质内大量淋巴细胞浸润为特征，伴有间质水肿、出血；在晚期发生的排斥反应以体液免疫机制为主，移植肾常以血管纤维蛋白样坏死伴血栓形成为主要表现。

慢性排斥反应（chronic rejection）　此类排斥反应一般发生在移植后半年或数年后，呈进行性发展，可能是细胞免疫和体液免疫共同作用所致。临床表现为移植肾功能进行性衰退，并伴有蛋白尿和持续性高血压

等类似慢性肾小球肾炎的症状。病理形态以肾血管闭塞性动脉炎、肾间质弥漫性纤维化为特征。目前临床对它缺乏有效措施。

移植物抗宿主反应 移植物抗宿主反应(graft versus host reaction,GVHR)是指移植物中含有的免疫活性细胞对宿主体内组织不相容性抗原的应答反应,表现为宿主的器官组织受到免疫攻击而受损。当以同种异体或异种移植时,由于组织相容性抗原不同可引起免疫排斥应答,并掩盖了移植物抗宿主应答。而当机体免疫功能低下或有缺陷时,则可出现移植物抗宿主应答。GVHR主要见于骨髓移植后,也可见于脾、胸腺和小肠的同种移植,甚至给患有免疫缺陷的新生儿输血时,也可产生GVHR。它的发生是由于供者的器官组织中含有免疫活性细胞,如骨髓移植,则骨髓中含有淋巴样细胞和多能干细胞,后者中的一部分也可转变为免疫活性细胞。再者,由于接受骨髓移植的患者大多有免疫缺陷,免疫功能往往处于极低下状态,故不能对植入的细胞产生免疫排斥反应,植入的免疫活性细胞就能识别受者组织、细胞表面的组织不相容抗原而产生免疫应答反应。虽然受者的组织相容性抗原广泛分布在各个组织的有核细胞表面,但供者免疫活性细胞所攻击的目标主要是宿主的淋巴组织系统、造血系统、单核吞噬细胞系统、皮肤、肝以及消化道的上皮细胞。人类GVHR引起的疾病称为GVH病(GVHD),一般在移植后10—30d内发生,主要表现为食欲不振、消化不良、腹泻、皮疹、白细胞和血小板减少等,病人常因继发感染而死。GVHR是骨髓移植不易成功的主要原因。

肿瘤免疫

凡涉及肿瘤的抗原性,机体对肿瘤的免疫应答以及机体的免疫功能与肿瘤发生发展的相互关系等,总称为肿瘤免疫(tumor immunity)。已经证实,肿瘤细胞表面存在着肿瘤抗原,并能被机体免疫系统所识别而产生一系列复杂的免疫应答,乃至排斥肿瘤;但是机体的免疫功能又受到多方面的影响,乃至肿瘤对免疫功能的抑制作用,或是肿瘤细胞在宿主免疫系统攻击后出现的调变机制,从而逃避宿主的免疫监视而生长发展,故肿瘤免疫十分复杂。

肿瘤抗原 细胞癌变过程中出现的与相应正常组织不同的抗原物质,总称为肿瘤抗原。

根据抗原特异性分为两大类:①肿瘤特异性抗原:只存在于某种癌变细胞表面而不存在于相应正常细胞或其他种类肿瘤细胞表面的新抗原。宿主的免疫系统能识别它为"非己"抗原,对其发生免疫应答。这类抗原早在近交系动物中通过移植肿瘤的排斥实验得到证实,表明不同的肿瘤细胞具有独特的肿瘤特异性抗原。人体黑色素瘤、结肠癌等肿瘤细胞表面被证实有特异性抗原。②肿瘤相关抗原:非肿瘤细胞特有,但在细胞癌变时其含量明显增加而高于正常者,并无严格的肿瘤特异性,如胚胎抗原。

根据肿瘤诱发和发生情况可分为4类:

(1) 化学或物理因素诱发的肿瘤抗原:化学致癌剂诱发的肿瘤抗原特异性高,物理因素诱发的肿瘤也有独特的抗原特异性。在不同的宿主体内,甚至同一宿主的不同部位发生的肿瘤,具有不同的抗原性,抗原间很少出现交叉反应,可能是由于这些致癌剂直接作用于染色体DNA的部位是随机的,导致遗传信息的随机突变不一致所致。

(2) 病毒诱发的肿瘤抗原:同一种病毒可表达相同的抗原,并有较强的抗原性,这是因为抗原来自病毒基因的编码,但又不同于病毒本身的抗原,故称为病毒肿瘤相关抗原。诱发肿瘤的病毒有DNA肿瘤病毒和RNA肿瘤病毒。前者已发现可致病毒相关的细胞表面抗原和病毒基因编码的核抗原,是病毒复制和细胞转化所需的抗原;后者在肿瘤可有病毒抗原和病毒相关的细胞表面抗原。病毒抗原中的逆转录酶在各型病毒中不同,通过逆转录形成DNA再插入宿主基因内,导致细胞恶变,故认为逆转录病毒是引起多种自发性肿瘤的病因。但病毒诱发的肿瘤偶而也可表达由宿主基因表达的癌胚抗原。

(3) 胚胎抗原:系胚胎发育阶段由胚胎组织产生的正常成分,出生后逐渐消失,或仅有微量。细胞癌变时,此种抗原的基因又重新活跃起来,重新合成胚胎抗原,是基因去阻抑所致。但由于胚胎时已出现过,宿主对其有免疫耐受,因此在体内不易激发抗体形成等免疫应答。人类肿瘤的甲胎蛋白及癌胚抗原均属于此。前者主要用于诊断肝癌,有抑制免疫作用,可能在妊娠期有防止母体对胎儿排斥的作用;后者有助于诊断结肠癌等肿瘤,因癌变可使血清中癌胚抗原升高。

(4) 自发肿瘤的抗原:动物实验证明自发性肿瘤具有肿瘤特异性抗原,人体肿瘤也如此。目前,细胞表面存在特异性抗原的报道日益增多,但由于病因不明,抗原特异性的问题仍未解决。

机体的免疫监视功能 机体免疫系统通过细胞免疫机制识别肿瘤细胞,并将其特异地杀伤的功能,称为免疫监视(immune surveillance),借此清除新出现的肿瘤细胞,发挥抗肿瘤作用。当肿瘤细胞的生长超越了免疫监视功能的限度而继续生长,则形成肿瘤。免疫监视的理论确有不少依据,例如免疫缺陷或因药物长期使用而发生免疫抑制者、免疫功能不健全者(幼儿和老年人)肿瘤发生率明显增高;部分肿瘤有自发性消退现象;经抗淋巴细胞血清处理或新生期摘除胸腺的小鼠较易诱发肿瘤。然而,也存在一些疑点,如肿瘤消退现象罕见;无胸腺的裸鼠和切除胸腺的新生期小鼠的自发性和诱发肿瘤与正常小鼠相比无明显差异;人体

一些特殊部位(如角膜、眼前房等)是免疫细胞不能到达之处,但其肿瘤的发生率并不高等。由此可见,参与免疫监视的机制十分复杂。

机体的抗肿瘤免疫效应 包括以下几方面:

体液免疫机制 抗体常与K细胞、巨噬细胞或补体协同作用而起到杀伤肿瘤细胞的作用,这种抗体可概括为3类,即补体依赖细胞毒抗体、依赖淋巴细胞抗体和免疫调理素。

(1) 补体依赖细胞毒抗体:体外实验证实,它在补体参与下可直接杀伤肿瘤细胞。如将其注入小鼠体内,可抑制宿主体内白血病或淋巴瘤细胞生长,高浓度抗体还可抑制小鼠乳腺癌细胞向肺部转移。临床观察发现肿瘤病人在带瘤情况下,血中抗体效价低,切除肿瘤后抗体效价上升,复发转移时抗体效价又重新下降,由此表明,抗肿瘤抗体水平与病情预后有关。带瘤病人血清中抗体效价降低的原因,可能是因为抗体集中到肿瘤组织局部或肿瘤释放的可溶性抗原随淋巴液进入局部淋巴结,在该处与抗体结合形成免疫复合物,以致不易在血液中检出。

(2) 依赖淋巴细胞抗体:体外实验表明,抗肿瘤抗体与肿瘤细胞表面抗原结合,促使K细胞与肿瘤细胞接触而杀伤肿瘤细胞,即发生ADCC效应。参与反应的效应细胞除K细胞外,还有巨噬细胞、粒细胞。这些细胞的表面带有Fc受体。该抗体在肿瘤形成的早期即可在血清中检出。

(3) 免疫调理素:巨噬细胞在免疫血清或补体存在的情况下,可通过调理粘附作用而增强吞噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力,然而它在体内的作用尚难以估价。

细胞免疫机制 在抗肿瘤免疫效应中,细胞免疫比体液免疫更为重要。参与抗肿瘤效应机制的细胞包括:

(1) T淋巴细胞:对控制具有免疫原性肿瘤细胞的生长中,T细胞介导的免疫应答起重要作用。给免疫无能或正常的同品系小鼠输入经免疫的小鼠脾细胞或淋巴结细胞,能保护受鼠对随后注入致死量肿瘤细胞的攻击。这种过继转移处理免疫脾或淋巴结细胞,则可消除抗肿瘤效应,表明转移特异的抗肿瘤效应是通过T细胞而实现的。

肿瘤特异的T细胞包括两种细胞亚群:MHCⅡ类分子限制的T_H细胞和Ⅰ类分子限制的T_C细胞。活化的T_H细胞再次接触肿瘤细胞即可产生一系列淋巴因子,继而再活化其他效应细胞,如T_C细胞、巨噬细胞、NK细胞和B细胞等共同发挥抗肿瘤效应。有的淋巴因子,如淋巴毒素能特异地抑制癌细胞的代谢和分裂;移动抑制因子能使巨噬细胞或中性粒细胞聚集于肿瘤局部发挥作用;特异性巨噬细胞"武装因子"(SMAF)赋予巨噬细胞以特异的细胞活性;干扰素能加强T_C细胞杀伤瘤细胞的能力。近年来发现IL-2能在体外促进肿瘤特异的T_C细胞和NK细胞的增殖分化,从而增强T细胞的抗肿瘤效应。肿瘤特异的T细胞在体外繁殖传代过程中,只要不断地加入IL-2,即使在无抗原存在的条件下,也可持续生长,并保持其特异性杀伤作用,说明IL-2能放大细胞免疫应答。此外,Ⅰ类分子限制的T_C细胞是通过直接识别和溶解肿瘤抗原来参与免疫效应,但是有效的T_C细胞效应一般依赖Ⅱ类分子限制的T_H细胞提供必需的辅助因子。

(2) NK细胞:NK细胞具有广谱杀伤肿瘤细胞的作用,能在体外杀伤多种肿瘤细胞株。NK细胞没有成熟T细胞和B细胞的表面标志,也无巨噬细胞的吞噬功能。它的活性不依赖抗体或补体,不需事先致敏即能杀伤肿瘤细胞,在不同品系和不同年龄动物中,NK细胞活性有明显差异,检测人类外周血中NK细胞活性也有显著的个体差异。体外NK细胞活性高低常与体内抗肿瘤效应一致。卡介苗、短小棒状杆菌、干扰素等能明显地增强NK细胞的非特异性杀伤肿瘤作用。

(3) K细胞:K细胞发挥抗肿瘤作用虽不需事先致敏或补体参与,但需有特异性抗体存在。

(4) 巨噬细胞:巨噬细胞在肿瘤免疫中的作用不仅是作为呈递抗原的APC细胞,而且也是溶解肿瘤细胞的效应细胞。病人的肿瘤组织周围若有明显的巨噬细胞浸润,肿瘤扩散转移的发生率较低;反之则较高,预后差。从自行消退的肿瘤中获取的巨噬细胞显示较强的抑瘤作用,而从进行性发展的肿瘤中获取者,一般不表现细胞毒活性。活化的巨噬细胞表现更强的抗瘤作用。它可能是通过多种方式来达到抗肿瘤效应:①处理和呈递肿瘤抗原,激活T细胞产生特异性抗肿瘤细胞免疫应答。②与肿瘤细胞密切接触以杀伤肿瘤细胞。③巨噬细胞表面有Fc受体,可通过ADCC作用发挥抗肿瘤作用。④分泌具有细胞毒作用的细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF),来破坏肿瘤细胞。

皮　　肤

皮肤

皮肤(skin)由表皮和真皮组成，覆盖在人体表面，是人体器官之一。表皮位于浅部，为角化的复层扁平上皮，来源于外胚层；真皮位于表皮下方，为致密结缔组织，来源于中胚层。两者牢固结合构成皮肤。皮肤下方为疏松结缔组织和脂肪组织组成的皮下组织，称浅筋膜，不属于皮肤。皮下组织的厚度随个体、年龄、性别及身体的不同部位而有较大的差别。浅筋膜与深部的深筋膜、骨膜或腱膜等连接。成人皮肤面积约1.5—2.0m^2，约占体重的15%。皮肤厚约0.5—4mm，背部、肩部皮肤较腹部的厚，四肢伸侧的较屈侧的厚，眼睑皮肤最薄。毛、指(趾)甲、汗腺和皮脂腺均由表皮衍化而成，是皮肤的附属器。手掌面、足跖面、阴茎等处的皮肤，只有汗腺而无毛及皮脂腺，称无毛皮；身体其他大部皮肤均有长短粗细不一的毛以及皮脂腺和汗腺，称有毛皮。在唇、鼻孔、眼睑、龟头、阴蒂及肛门处的皮肤与该处粘膜相连续，此区称为粘膜皮肤交界。此处的表皮比附近的表皮厚，但无汗腺或粘液腺等。

皮肤的颜色 取决于表皮细胞内黑色素和胡萝卜素含量、真皮血管内血液充盈度及皮肤的厚薄。黑色素使皮肤呈黑色或棕色，胡萝卜素使皮肤呈黄色，真皮毛细血管血内含有氧合血红蛋白使皮肤呈红色。新生儿表皮薄、真皮毛细血管网稠密，因此皮肤显得红润。上述因素决定人种、个体和不同部位皮肤的颜色差别。某些疾病往往出现在皮肤颜色的变化，如末梢血管痉挛、贫血、休克或虚脱时皮肤苍白；缺氧时皮肤紫绀，常首先出现在唇、鼻尖、耳郭和距离心脏较远的手指与足趾末端；黄疸病时皮肤发黄；艾迪生病时，皮肤外露部分呈现色素沉着，常在受摩擦部位及口腔粘膜等处见到色素斑点；局部皮肤色素消失称为白斑病。许多传染病及皮肤病时，皮肤发生特征性的皮疹，如麻疹、猩红热、天花、水痘等。某些人服用某种药物后亦可出现各种各样的药物性皮疹。在维生素A缺乏时，皮肤常表现干燥并在四肢伸面发生角质过度的毛囊丘疹。

皮肤的功能 主要有保护、分泌、排泄、吸收、感觉和体温调节等功能。皮肤保护体内各种组织和器官免受物理性、化学性或生物性的侵袭，它的屏障作用既可防止体内水分、电解质和其他物质的丧失，又可阻止外界有害物质和病原体侵入体内。表皮内的黑色素可保护人体不受过多紫外线的有害作用。皮肤参与体温调节，温度升高时皮肤血管扩张和排泄汗液，此时80%—90%热量从汗液中带走，以散发热量；温度下降时皮肤血管收缩以控制散热，维持体温的相对恒定。皮肤通过分泌汗液排泄体内某些代谢产物。有些物质可透过表皮吸收入真皮的血管内，故应注意某些化学毒品直接与皮肤接触。皮肤外用药也是借助于此作用。皮肤内有多种感觉神经末梢，可感受外界刺激，产生感觉如触觉、压觉、痛觉、冷热觉等，并可引起相应的神经反射，保护机体。皮肤内还有一些细胞，参与机体的免疫应答，是人体免疫系统的重要组成部分(见“免疫系统”条)。

皮肤的纹线 皮肤表面有许多明显的纤细的嵴与沟。由表皮向表面凸出的细嵴称表皮嵴，其下方的真皮有相应的凸起称真皮乳头，在相邻嵴之间有窄沟。指(趾)端腹侧皮肤嵴与沟的排列呈特殊而有规律的纹线，有弓形、襻形、涡形等。此种图象称指纹(finger prints)。指纹受遗传因素决定，在胚胎第13—19周时出现，24周时全部形成，此后终身不变而具有个体特征。指纹图形的研究称皮纹学(dermatoglyphics)。指纹检查应用于遗传性疾病和先天性畸形等诊断分析、孪生儿研究、亲子鉴定及刑事鉴定等，如唐氏综合征(Down's syndrome)和低能儿的指纹均呈现一定特征，故指纹研究有实用价值。

皮肤的神经 非常丰富，有感觉神经和自主神经。感觉神经来自脑神经和脊神经，为有髓鞘神经纤维，接受刺激而产生各种感觉；自主神经的感觉纤维是无髓鞘神经纤维，支配血管、立毛肌及大、小汗腺。皮肤内有两个神经纤维网，浅网位于真皮乳头下；深网位于真皮深部，它的神经纤维较粗，并有分支延伸至浅网。这些神经纤维一般与血管平行，形成神经血管纤维束。神经纤维网内的神经纤维分散走行，分别供应一个小皮区，其末梢分支常与邻近的分支形成一个复杂而交错的结构，这样皮肤的每一小点都有来源不同的神经纤维支配。皮肤的感觉主要有触觉、冷觉、热觉和痛觉，它们的感觉神经末梢的分布和密度，在皮肤的不同部位有较大的差别。皮肤内有多种形态的感觉神经末梢，根据其结构有无结缔组织被囊而分成两大类。

无被囊的神经末梢 有游离神经末梢、毛囊周围的神经末梢和梅克尔触盘等。游离神经末梢是Aδ及C类神经纤维(细的有髓鞘神经纤维或无髓鞘神经纤维末端分支)，呈多种形式分布于表皮或真皮内，它们感受温觉、冷觉、触觉和痛觉。毛囊周围的神经末梢，由有髓鞘神经纤维的末梢伸入毛囊根部外根鞘上皮细胞之间，末端略膨大呈结状。梅克尔触盘位于皮肤表皮深层，由膨大的盘状神经末梢，紧密接触着表皮基底部梅克尔细胞深面，Aα神经纤维失去髓鞘进入表皮，形成多个梅克尔触盘，梅克尔细胞与神经纤维末梢接触处有内质网、线粒体及直径为50—100nm的致密核芯小泡，它是一种慢适应机械感受器，主要感受皮肤持续性的触觉和压觉。

有被囊的神经末梢 周围均有结缔组织的被囊，有触觉小体、鲁非尼小体、克劳泽终球和环层小体等。触觉小体又称梅氏小体，形卵圆形，分布在无毛皮的真

皮乳头内,如指尖、脚、唇、睑结膜等,以指尖及口唇处密度更大。小体外周包以薄层结缔组织被囊,直径约200μm×80μm,长轴与表皮相垂直,小体的数量随年龄增长,至老年时可减少80%。小体内有许多横行的梭形上皮样细胞,有髓神经纤维末梢进入被囊后,失去髓鞘,穿行在上皮样细胞之间,它感受触觉,有准确定位和感受物体纹理的作用。鲁菲尼小体位于真皮深层和皮下组织,在足跖面最多,小体呈长梭形,长约1—2mm,外围有薄的被囊,小体内有纵行的胶原纤维,Aα(或Ⅱ)有髓神经纤维进入被囊后,分成多个分支,末端围绕胶原纤维,感受重触觉和压觉。克劳泽终球呈球形,与触觉小体结构相似,分布在眼结膜、口腔粘膜、舌粘膜及外生殖器等处。外周有薄的被囊,有髓神经纤维伸入被囊后,其末端分支成网,功能尚未确定,可能感受机械性刺激与冷觉。环层小体呈卵圆形,体积较大,约0.5mm×2.0mm,小体外有几十层结缔组织与扁平细胞组成同心板层的被囊,位于皮下组织、肠系膜等处。Aα神经纤维进入小体内,失去髓鞘,分出2个或多个平行支,穿行于小体的中央。它感受压觉和高频率震动刺激。

不同部位皮肤感觉神经末梢分布和密度差别甚大。一条感觉神经纤维末端分支的分布范围称皮肤的感受野(sensory field),各部位皮肤的感受野大小不同,因此对刺激的定位和两点刺激的辨别力以及对机械和温度刺激的阈值也有不同,指(趾)端感觉最敏锐,口、肛门、外生殖器周围次之,胸、腹和头部较迟钝。近年免疫组织化学研究显示皮肤内也有一些肽能神经末梢,如P物质、神经激肽A、降钙素基因相关肽等,还有充足的根据认为P物质是一种感觉末梢的递质。

皮肤的血管 非常丰富,容纳个体血液总量的1/5。皮肤组织内的微动脉,直径约100μm,在与真皮网状层交接处分支形成动脉血管深丛,由此丛营养皮下组织、汗腺和毛囊的下部。向浅部上行的分支,直径约50μm,进入真皮,在网状层和乳头层交界处形成较密的血管浅丛(乳头下动脉丛)。由此发出的细支进入真皮乳头内,形成1—4个襻状毛细血管,供应表皮的营养。真皮乳头内的毛细血管在乳头层下部汇成小静脉与小动脉伴行,进而汇入真皮中部和深部的静脉丛。真皮内的微动脉和微静脉相互伴行构成的浅丛和深丛均与皮肤表面平行。真皮深层有动静脉吻合,它是连接微动脉和微静脉的血管球,在手指、足趾、甲床、外耳和鼻尖等处较丰富。每个血管球分动脉段和静脉段,动脉段是微动脉的分支,直径20—40μm,管腔小,管壁厚,无内弹性膜。中膜由密集排列的4—6层上皮样细胞组成,外膜的疏松结缔组织内有许多交感缩血管肾上腺素能神经纤维。血管球的静脉段壁薄,管腔较大。动静脉吻合参与体温调节,当外环境温度升高时,缩血管神经的紧张度降低,动静脉吻合开放,皮肤的血流量增大,增强散热作用;当外环境温度降低时,动静脉吻合关闭,皮肤血流量减少,有利于保存热量。

皮肤的淋巴管 真皮的淋巴管起于乳头层的毛细淋巴管,它们在乳头层连接成淋巴管浅丛,继而汇集成小淋巴管进入真皮深部形成淋巴管深丛,以后通入皮下组织的淋巴管而至附近的淋巴结。毛细淋巴管壁很薄,内皮细胞之间的间隙较大。真皮深部和皮下组织内较大的淋巴管,管壁围有平滑肌,并有瓣膜与静脉相似。

皮肤的发生 皮肤的表皮来源于胚胎外胚层;真皮来源于中胚层的间充质。外胚层在第4周时由单层立方细胞组成。第5—6周时增殖为两层,外层由一层扁平细胞组成,称周皮,是临时性结构,于胎儿第6个月时脱落;内层为立方细胞,有增殖能力,称为表皮。第3—4个月时,由于表皮细胞一再增殖,至第4个月底逐渐分化为多层,其深层为生发层,新生的细胞逐渐向表层迁移,细胞形如多角形,表面有细胞间桥,此层为棘细胞层。其上层为梭形细胞,内含透明角质颗粒,称颗粒层。颗粒层上方细胞界限不清,均质透明,称透明层。最表层由多层含角蛋白的扁平细胞组成,称角化层。此时表皮由生发层、棘层、颗粒层、透明层与角质层组成。表皮的厚度随身体不同部位而有差异。第6个月时脱落的表皮与皮脂腺分泌物、胎毛等共同成为胎脂。表皮的增生与更新受到一些因素的调节,如表皮生长因子、维生素A、抑素、激素等。表皮与真皮间的交界线开始较平坦,在第3—4个月时,生发层有规则地向深部增生且突入真皮,在突起之间的真皮,称为真皮突。不久,其表面亦形成隆起形成表皮嵴,在第17周已永久建立,在手掌、手指及足趾表面形成嵴与沟,构成皮纹,其图形人各有异,由遗传因素决定。黑素细胞来自神经嵴,在胚胎第8周时开始迁移,至第13周时迁入表皮生发层细胞之间,5个月时细胞质内出现酪氨酸酶,开始形成黑色素。朗格汉斯细胞来源于骨髓单核细胞,在胎儿发育过程中,不断迁入表皮。真皮的间充质来自体壁中胚层和体节外侧部的生皮节。间充质细胞先后分化形成各种结缔组织细胞。第3—6个月时成纤维细胞形成胶原纤维、弹性纤维与网状纤维。在此同时逐渐形成乳头层和网状层,血管与淋巴管亦同时形成。脂肪组织出现于真皮深层及皮下组织中,在妊娠后期逐渐增多。

表皮

表皮(epidermis)是指构成皮肤的浅层,角化的复层扁平上皮。其正常厚度在身体的不同部位有很大差异,人手掌和足跖处的表皮最厚,可达0.8—1.4mm,而眼睑处的表皮最薄,仅约0.04mm,其余绝大多数部位的表皮厚约0.1mm。

厚表皮通常可分为五层，由深层至浅部依次为基底层、棘层、颗粒层、透明层和角质层。而薄表皮则常无透明层，棘层、颗粒层与角质层也变薄。表皮主要可分为下列两类细胞。

角质形成细胞(keratinocyte)　占表皮细胞总数的85%，它们在细胞增殖过程中不断角化，并脱落。根据上述不同层次，可分为五种细胞类型，有基底细胞、棘细胞、颗粒层细胞、透明层细胞和角质层细胞。

基底细胞(basal cell)　位于基底层，由一层细胞组成，细胞立方形或低柱形，胞质少而胞核浓染，细胞之间的侧面有桥粒，细胞基部与基膜之间有半桥粒。在正常情况下，基底细胞增殖有规律，在增殖异常时如增生性皮肤病或肿瘤，基底细胞分裂旺盛，细胞可不只一层。人表皮约10%的基底细胞经常保持分裂活动，新生的角质形成细胞大约10个细胞为一组，有次序地向上移动，排列成垂直的柱状，即表皮增殖单位。这种柱状堆叠的细胞，在浅部的角质层清晰可见，它们向下延伸至棘层，估计每个细胞柱每日有一个细胞进入柱的下部，柱的表面同时亦脱落一个细胞，使表皮细胞数保持平衡。每一柱状表皮增殖单位自成体系，与附近的细胞并不直接有关。基底细胞有两类，一类位于表皮突之间，胞质内角蛋白较多，黑素体较少；另一类位于表皮突内，胞质内角蛋白丝较少，黑素体及游离核糖体较多，此种细胞属干细胞。

棘细胞(spinous cell)　位于棘层，由基底细胞不断增殖形成，一般有4—8层。近基底层的棘细胞仍为低柱状，近浅部的细胞呈多边形，有许多短小棘状突起，相邻细胞的突起以桥粒相连。棘细胞的胞质丰富，嗜碱性，含核糖体与较多的角蛋白丝束(张力丝)，张力丝附于桥粒上。细胞内尚有许多卵圆形的膜被颗粒，有膜包裹，内有平行排列的板层，板层厚约2—3.5nm。棘层浅部细胞的膜被颗粒逐渐移向细胞膜下，最后将颗粒内容物排至细胞间隙中，排出物主要为糖脂与固醇。

颗粒层细胞　位于棘层上方颗粒层，由3—5层扁菱形细胞组成。棘细胞向上推移时，细胞核逐渐固缩，胞质内含大量大小不一、圆形或不规则形的嗜碱性颗粒，称透明角质颗粒，颗粒呈致密均质状，无膜包裹，来源不明。颗粒内含富有组氨酸的蛋白质，角蛋白丝常穿入其内。颗粒层细胞内的膜被颗粒增多，大多分布在细胞膜下方，并渐与质膜靠近和融合，颗粒内容物释放至细胞间隙内，覆盖在细胞膜的外表面，使相邻细胞粘合紧密而不易分离，是构成表皮屏障的重要部分，使水和大分子物质不易透过表皮。

透明层细胞　位于颗粒层上方的透明层内，由2—3层较扁的梭形细胞组成，此层通常只见于角质层较厚的表皮，如掌、跖部。细胞连接紧密，分界不清，细胞核退化，胞质内充满角蛋白呈均质状并有强折光性。

角质层细胞　位于表皮的表层角质层，由多层扁平无核的角化细胞——角质细胞组成。细胞厚约0.5μm，宽30—40μm，细胞重叠排列成紧密结合的细胞柱，同一层细胞则相互交错排列。角质层厚度随身体的不同部位而异，大部分表皮为15—20层细胞。掌、跖部最厚，约40—50层。胞质内充满角蛋白丝交织成网，包埋于电子密度强的无定形基质内。细胞膜内面附有不溶性蛋白质厚约12nm，细胞间隙内充满膜被颗粒释放的糖脂、固醇。角质层坚韧性强，水、微生物、酸、碱等物质不易透过，构成机体表面的重要屏障。正常人的角质层细胞形成和脱落保持均衡，使角质层厚度适当。但在病理情况下，表皮角质层常可过度增厚，称过度角化。如角化完全，无残留细胞核称为真性过度角化，其中角质层增厚的角质层可保持正常的编织状，如见于花斑癣；也可变得十分致密，见于神经性皮炎；也可呈板层状，见于鱼鳞病。表面的角质层细胞连接松散，逐渐脱落形成皮屑。

非角质形成细胞　占表皮细胞总数的15%，通常散在分布于角质形成细胞之间，它们包括黑素细胞，郎格汉斯细胞和梅克尔细胞，与表皮角化无直接关系。

黑素细胞(melanocyte)　是生成黑素的细胞，来源于神经嵴，散在于表皮基底层和毛囊等处。皮肤H-E染色切片中，黑素细胞胞体呈圆形，核较小而着色深，胞质较透明。剥离表皮用黑素中间体——多巴(3,4-二羟苯丙氨酸，简称DOPA)组织化学染色，显示黑素细胞呈多角形，顶部有细长突起，穿行于角质形成细胞之间，伸入棘层。胞质内有丰富的粗面内质网、线粒体，高尔基复合体明显，微管及微丝发达。胞质内还有特征性的黑素体，未成熟的黑素体呈长圆形，内含酪氨酸酶。核糖体合成的酪氨酸酶转运至高尔基复合体和滑面内质网等处，组装成成熟的黑素体。黑素体的大小受遗传因素决定，黑种人的黑素体长约1—1.3μm，白种人和黄种人黑素体长约0.6—0.7μm。黑素体的发育成熟过程可分为四个期：Ⅰ期黑素体内含酪氨酸酶的有膜小泡，无黑素；Ⅱ期黑素体呈卵圆形，内含许多周期性横纹的细丝或板层，也无黑素；Ⅲ期黑素体内发生酪氨酸与酪氨酸酶反应，生成黑素，反应过程是酪氨酸在酪氨酸酶作用下先生成多巴和多巴醌，后者再经多巴色素、5,6-二羟吲哚、5,6-吲哚醌合成黑素，黑素是5,6-吲哚醌单体的聚合体。Ⅳ期黑素体内充满黑素，形成结构致密的黑色颗粒。成熟的黑素体藉微丝的作用移入突起，渐聚集于突起末端内。黑素体的形态因人种而异，白种人的黑素体常数个聚集成球形的复合体，黑种人的黑素体多为大而单个存在，亚洲人的则介于前两者之间，为中型或小型的复合体。黑素细胞释放黑素颗粒的方式目前认为是一种胞突分泌过程，即黑素细胞含黑素颗粒的突起末端断裂，被邻近的角质形成细胞吞噬人胞质内，故黑素颗粒也存在于角

质形成细胞内。此外尚有其他释放形式，如黑素细胞先将黑素颗粒释放至细胞间隙内，再由角质形成细胞吞噬；或角质形成细胞膜与黑素细胞突起的膜融合形成小孔，黑素细胞以分泌或注入方式将黑色颗粒输入角质形成细胞内。一个黑素细胞与邻近一定数量的角质形成细胞形成一个功能单位，称表皮黑素单位，每个表皮黑素单位是由一个黑素细胞与36个左右角质形成细胞组成，其数目因不同部位而有不同。它们随着角质形成细胞分化而逐渐上移，黑素渐分解，最终随之剥脱。胎儿和新生儿皮肤体外培养和单克隆抗体HMB-45显示黑素细胞的研究，胎儿黑素细胞成群分布于表皮的基底层和基底层以上，而新生儿黑素细胞则单个分布于基底层内，并认为黑素细胞分布与角质形成细胞增殖有关，新生儿与成人表皮细胞的增殖仅限于基底层，而胎儿基底层与基底层以上的细胞均有增殖能力。人的角质形成细胞产生的碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)可调节黑素细胞的生长与分化。不同种族表皮内的黑素细胞数无明显差别，但个体不同部位皮肤的黑素细胞数则差异较大，如头部皮肤为2 000个/mm^2，躯干部为900个/mm^2。人皮肤色深浅程度不在于黑素细胞的数量，而主要取决于黑素细胞的活性及黑色颗粒输入角质形成细胞的过程。但皮肤炎症后，黑素逐渐消失，是由于黑素体输入角质形成细胞的过程受阻，继而黑素细胞功能减退。

皮肤受紫外线照射后，表皮单位面积内的黑素细胞数增多，黑素体生成增强，移动加快，皮肤变黑。皮肤内黑素增多可吸收日光中的紫外线，保护皮肤免受损害，黑素细胞还能消除角质形成细胞和郎格汉斯细胞周围的毒性氧。黑素细胞、角质形成细胞和郎格汉斯细胞之间的相互协作，使表皮保持最佳功能状态。某些激素如促黑素细胞激素、促肾上腺皮质激素、雌激素和孕酮等均有刺激黑素细胞的作用，使皮肤色素沉着。

郎格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)　是位于表皮和毛囊以及咽、食管、肛门、阴道等处粘膜和淋巴结、脾和胸腺等内的一种树突状细胞，它来源于骨髓，具有重要的免疫功能。它是德国学者Langerhans(1868)用氯化金染色法首先见于表皮内，Birbeck等(1961)电镜观察看到LC胞质透明，核呈分叶状，细胞间无桥粒，胞质内除有粗面内质网、高尔基复合体、溶酶体和张力细丝外，还有一种棒状或网球拍状的特殊颗粒，称伯贝克颗粒(Birbeck granule)或LC颗粒。此后根据这种颗粒的标记，相继发现LC也存在于皮肤附属器与皮肤以外的某些器官。ATP酶组织化学反应也可显示动物与人皮肤切片或剥离表皮内的LC，细胞有较多的突起，一般有10—12个，粗突起分出的细支穿行于表皮细胞之间，突起的伸延范围较大，向上到颗粒层，往下到表皮与真皮连接处，几乎形成网状。人表皮内的LC约占表皮总数的3%—8%。免疫学研究发现，LC是正常表皮内唯一具有Ia或Ia样抗原的树枝状细胞。Ia抗原即免疫反应相关抗原或I区相关抗原。Ia或Ia样抗原在人又称HLA-D区抗原(包括HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP等亚区)基因所编码的HLA-D区抗原。免疫电镜证实LC呈CD6单克隆抗体阳性细胞。LC的表面标志与巨噬细胞者颇相近似。LC的伯贝克颗粒有界膜包被，颗粒散在于细胞体和树状突起内、常靠近高尔基复合体附近。颗粒整个结构如盘状，长15—30nm，宽4nm，颗粒的切面呈杆状或网球拍状，杆中央有纵行致密线，线上有6nm周期的横纹。颗粒来源的见解不一，或由细胞质膜内陷形成；或由高尔基复合体的小泡或大泡；或认为颗粒的棒状部分由细胞质膜内陷而成，泡状部分由高尔基复合体产生，两部分再结合形成伯贝克颗粒。

LC是一种具有免疫功能的细胞，它的组织化学性质及表面标志与巨噬细胞相似，能选择性摄取、吞噬一些小分子物质如汞、铬、钴、镍等金属以及甲醛、戊二醛、L-多巴、5-羟色胺等；也能吞噬大分子如铁蛋白、胶质二氧化钍及免疫复合物等。在试管中已证实，LC具有抗原递呈及同种异体刺激作用。Stingl等取以纯化蛋白衍生物(PPD)免疫后豚鼠的T细胞，再取与PPD作用后的巨噬细胞或LC混合培养，发现同基因LC及同基因巨噬细胞能使T细胞增生；而同种异基因巨噬细胞及同种异基因LC却能使正常T细胞增生，这是由于LC能分泌表皮细胞衍生的胸腺细胞活化因子(epidermal cell derived thymocyte activating factor ETAF)或白介素-1(IL-1)而能激活T细胞所致。在接触性变态反应时，由于LC常与淋巴细胞紧挨并列，摄取抗原后的LC可通过真皮淋巴管而抵达淋巴结之故。LC在皮肤移植物被排斥过程中也起重要作用。H-Y不相容性皮肤移植物是否被排斥，与移植物本身的LC密度有关，密度越高越易被排斥；用同种异基因LC更替移植物内原有的LC后，明显延长此H-Y不相容性移植物的存活期。有人以紫外线照射同种异基因皮肤，使其LC减少，再移植于烧伤患者，可延长皮肤移植物的存活期。最近临床上移植同种异基因表皮细胞的培养物(其中缺乏LC)而获得长期存活。

蕈样肉芽肿病时常见LC增加，并可见典型的蕈样肉芽肿细胞(现认为恶变的辅助性T细胞)与受损的LC靠得很紧，有人认为此病可能与某种抗原的慢性刺激有关。某些皮肤恶性上皮肿瘤(如鳞癌、基底细胞癌)组织内LC明显减少，而皮肤良性上皮肿瘤(如老年疣，癣状痣)组织内LC常有增加。

梅克尔细胞(Merkel cell)　为德国学者Merkel(1875)首先发现的一种特殊的表皮细胞，细胞呈卵圆形或圆形，位于毛囊附近的表皮基底层细胞之间，细胞

与神经末梢相连接，但光镜下观察 H－E 切片不易辨认。电镜下观察，梅克尔细胞多见于指尖、唇、齿龈、甲床等处，细胞呈圆形或卵圆形，细胞顶部伸出几个较粗短的突起至邻近的角质形成细胞。胞质电子密度低，细胞器丰富，中间丝较多但不聚集成束。梅克尔细胞与相邻的角质形成细胞之间有桥粒。细胞核呈圆形，常有切迹或呈分叶状。主要特点是胞质中含有许多圆形致密核芯颗粒，直径 80—130nm，多聚集在细胞与神经末梢相接触的部位。神经末梢成盘状，包围梅克尔细胞的基部。

梅克尔细胞的功能尚不完全清楚，但根据梅克尔细胞与神经末梢组成梅克尔－轴突复合体，而且多存在于皮肤或粘膜触觉灵敏部位，故推测这种复合体是一种触觉感受器。梅克尔细胞起了换能器的作用，它感受对皮肤的机械性刺激。有的学者根据梅克尔细胞的颗粒内含有肽类物质，认为它属于 APUD 系。近年陆续发现梅克尔细胞合成多种神经肽，如甲硫－脑啡肽、血管活性肠肽、铃蟾肽、嗜铬蛋白 A、降钙素基因相关肽、P 物质等。此外还发现梅克尔细胞含有的神经肽有种属差异，而且在动物的胚胎期和成年期也有不同。目前认为，动物在不同发育阶段及不同部位表皮内的梅克尔细胞的分泌功能有所差别。在皮肤慢性损伤时，如光激性皮炎和慢性放射性皮炎时，梅克尔细胞明显增多，细胞还出现在表皮棘层细胞之间或毛囊和汗腺附近。

表皮细胞生长与分化的调节　受多种因素的调节，其中有多种生长因子，它们是一族有多种功能的调节肽。主要有表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF），分子量为 6 054，由 53 个氨基酸组成，目前以小鼠和人的表皮生长因子为代表。小鼠的 EGF 主要来源是颌下腺的特殊导管（颗粒曲管）细胞合成，并贮存在分泌颗粒内，由此释放经导管入唾液内，也有少量进入血液。人体表皮细胞的受体数目和表皮分化和角化程度呈负相关，即基底层细胞受体最多，角质层细胞最少。EGF 在体外的生物效应，不仅对上皮细胞而且对间皮和内皮细胞也发挥作用，它能刺激多种类型组织和细胞的分裂、增殖或分化，是强有力的细胞分裂促进因子，刺激效应细胞的 DNA、RNA 及蛋白质的合成。它促进表皮生长和角化，也可引起心包、胆管和肺的发育。除此以外尚有血小板生长因子、胰岛素样的生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子－β、白介素－1、肿瘤坏死因子等，均对皮肤的各种细胞有活化或抑制作用。

真皮

真皮（dermis）是指介于表皮和皮下组织之间不规则的致密结缔组织，内含胶原纤维、弹性纤维和网状纤维、多种结缔组织细胞、无定形基质和皮脂腺、汗腺、毛囊，并有丰富的血管、淋巴管和神经。真皮的厚度因部位而异，一般为 1—2mm。身体背面的真皮比腹面厚，手掌和足跖面的真皮较厚，约 3mm。

真皮可分两层，邻近表皮的是乳头层，深部为网状层。

乳头层　形成许多乳头状隆起，凸向表皮基部，与表皮呈犬齿交错状，使表皮与真皮的连接面增大，也增强两者间连接的牢固性。乳头层结缔组织较疏松，胶原纤维较细，网状纤维较多，弹性纤维较少，纤维排列方向多垂直于表皮。乳头层浅层富含血管网和毛细血管襻及淋巴管网，有利于皮肤的温度调节和向表皮输送氧及营养物。还有丰富的触觉和痛觉等感觉神经末梢，故是真皮中代谢较活跃的部分。

网状层　在乳头层的下方，较厚，结构较致密。胶原纤维粗而密，弹性纤维散在，纤维排列方向多与皮肤表面平行，形成皮肤的张力线（也称 Langer 线）。人皮肤各部张力线有一定方向，外科手术切口若与张力线方向一致，皮肤伤口愈合较快，瘢痕组织也不明显。

真皮的胶原纤维粗细不等，直径 1—20μm，由许多胶原原纤维（直径约 100nm）平行排列组成，电镜下可见有宽 64nm 的明暗相间的周期性横纹。网状纤维较细，有嗜银性，是由Ⅲ型胶原蛋白组成，电镜下亦见到有 64nm 周期性横纹。胶原纤维的直径与排列因人的年龄与皮肤部位而不同。婴儿期的纤维细，排列方向基本与皮肤表面平行，成年期的纤维增粗，排列方向不规则，老年期的纤维排列较零乱。在皮肤常受压的部位，纤维粗而排列紧密。弹性纤维粗细不等，直径 0.2—1μm，它是以弹性蛋白为核心，表面被覆直径约 10nm 的弹性微纤维，或埋于弹性蛋白内。婴儿的弹性纤维以微纤维为主，成人的弹性纤维中的弹性蛋白占 90%，老年人的弹性纤维表面不光滑，是因受蛋白酶作用所致。

真皮内的结缔组织细胞以成纤维细胞最多，此外还有巨噬细胞、肥大细胞等（见“结缔组织”条）。成纤维细胞生成纤维与基质。巨噬细胞有吞噬和免疫功能，某些部位的真皮巨噬细胞吞噬大量黑素颗粒，称载黑素细胞，在乳晕和会阴等处多见。婴儿骶部真皮内常见大量黑素细胞，局部皮肤呈青蓝色斑，称胎斑。乳晕、阴囊等处真皮的网状层内有散在的平滑肌束，肌纤维收缩使局部皮肤皱缩。面部表情肌也附着在真皮内。

基质呈均质状，充满于纤维与细胞之间，主要成分是蛋白多糖和一些糖蛋白、水、无机盐、维生素、激素等。蛋白多糖是蛋白质和大量多糖结合的大分子复合物。多糖的成分主要是透明质酸、硫酸软骨素 A、硫酸软骨素 C、硫酸角质素和肝素等，除透明质酸外都含有大量硫酸基团。由于多糖都有许多酸根，它们带阴电

荷，易为碱性染料染色。由于阴离子存在与水分子结合成结合水，特别透明质酸分子量大，能结合较多的水，使基质粘稠，防止感染的细菌扩散及帮助皮肤的伸展。

皮下组织

皮下组织(hypodermis)又称浅筋膜，位于皮肤真皮的深层，由疏松结缔组织和脂肪组织组成。皮下组织不属于皮肤的组成部分，它将真皮与深部组织连接在一起，并使皮肤有一定的可动性。皮下组织的厚度随个体、年龄、性别、营养和部位有较大的差别。腹部、臀部等处的皮下组织内脂肪组织较多，可厚达3cm以上；眼睑、阴茎、阴囊处则皮下组织薄，不含脂肪组织。皮下组织的浅层含汗腺的分泌部和部分导管及毛球；深层含较大的血管、淋巴管与神经。皮下组织的脂肪组织主要是白(黄)色脂肪组织，由大量单泡脂肪细胞聚集而成，细胞呈球形，较大，直径可达100μm，胞质含单个大脂滴，其余胞质成分很少，分布于细胞的周边，胞核呈扁圆形，位于细胞的一侧。脂肪组织贮存脂肪，是机体的贮能库，饥饿时脂肪分解，脂滴减少，产生能量；进食后脂滴又增多。脂肪导热性差，故有保持体温的作用；手掌、足底与关节的脂肪垫有缓冲机械性震荡与冲撞等作用。胎儿与新生儿的肩胛上部、背部和胸部皮下组织主要是棕色脂肪组织，血管较丰富，细胞较小，直径60μm，细胞核圆形，位于细胞中央，胞质内有许多大小不等的脂滴，线粒体也较多。此种细胞称多泡脂肪细胞。婴儿1岁以后，棕色脂肪组织开始减少，至成人时则很少或无。多泡脂肪细胞直接受交感神经控制，在寒冷刺激下，神经末梢释放儿茶酚胺，促使细胞内脂肪分解，产生热量，有助于新生儿抗寒。

汗腺

汗腺(sweat gland)又称外泌汗腺，是皮肤的附属器。汗腺分小汗腺(或称局泌汗腺 merocrine sweat gland)和大汗腺(或称顶泌汗腺 apocrine sweat gland)两种。汗腺属外分泌腺。

小汗腺 小汗腺遍布身体大部皮肤，总数有200万—400万个，平均约130个/cm^2。手掌、足跖、前额、腋窝小汗腺最多，唇、龟头、包皮内面和小阴唇等处无汗腺。汗腺是单管曲腺，由分泌部和导管部组成。腺的下部盘曲成团，位于真皮深层或皮下组织，其中一半为盘曲的分泌部，另一半为盘曲的导管，后者继而穿真皮浅层为真皮内直行导管，继续向上呈螺旋形穿过表皮为螺旋形表皮内导管，最后开口于皮肤表面。分泌部由单层低柱状腺细胞组成，腺细胞有明细胞与暗细胞两种，细胞基底面有明显的基膜。明细胞与基膜之间有肌上皮细胞。明细胞数量多，较大，顶端有微绒毛，基底面有质膜内褶，相邻细胞间形成细胞间小管与腺腔相通。明细胞胞质嗜酸性，含丰富的线粒体和糖原颗粒，滑面内质网发达，细胞分泌水和电解质等。暗细胞较小，胞质嗜碱性，粗面内质网较多，线粒体少，并有脂滴和分泌颗粒，分泌物较稠。肌上皮细胞类似平滑肌细胞呈梭形，胞质内有微丝、微管较发达，收缩时推动汗液排出。真皮内导管由两层立方上皮细胞组成，导管染色较深。细胞基底部含线粒体较多，腔面有许多微绒毛表面覆以无定形物质，两者共同形成光镜下的角质缘。导管上皮细胞可吸收管腔内的水和Na^+、Cl^-等离子并能排出H^+、K^+。真皮内导管在真皮乳头之间穿入表皮，在表皮内呈螺旋形穿行，最后开放于皮肤表面。表皮内导管由单层细胞组成，起始部的细胞胞质内含透明角质颗粒，至表皮颗粒层的导管细胞也完全角化。汗腺导管的腔比分泌部小，直径约15μm，而且愈向浅部管腔愈小，角质层内导管的腔直径仅为5—10μm。醛固酮作用于汗腺导管，促进重吸收Na^+排出K^+，高温环境下醛固酮分泌增多，Na^+排出量减少。汗液分泌还受下丘脑调节。当体温度升高时，感觉神经末梢将信息传至下丘脑，通过反射，经交感神经胆碱能纤维促进汗腺分泌。掌、跖皮肤的汗腺对精神因素的刺激反应较强，当精神紧张时，掌、跖部汗腺分泌增强。

室温状况下仅少数汗腺呈分泌活动，气温升高时，分泌活动的汗腺增多，每个汗腺的分泌量也增多。如气温在31—32℃时，大量汗腺分泌活跃，可见出汗，此温度称为临界温度；当低于临界温度时，汗腺分泌低下，分泌的汗液很快蒸发，称为不感性蒸泄。汗液蒸发1ml散热2 447.6J(585cal)，藉此调节使体温下降。汗液分泌量及其成分随机体新陈代谢和周围环境温度而变化。

汗腺明细胞的分泌液主要为水分和可溶性盐类、暗细胞分泌粘液。分泌液先滞留在真皮深部的盘曲导管内，分泌部肌上皮细胞的收缩作用，推动分泌液流动，最后排出皮肤表面，故汗液的排出是间断性的。用微吸管直接采取的分泌部汗液，其渗透压大致与血浆相等，当流经导管时，导管细胞主动重吸收Na^+，被动重吸收Cl^-，汗液变为低渗。当出汗速度增快时，Na^+排出速度亦加快，导管细胞重吸收量减少，故大量发汗造成脱水时应补充足够的水和盐，以防止机体水和电解质平衡的紊乱。导管还分泌氨，在汗液内氨的浓度为3—10mg。

大汗腺 大汗腺主要分布于腋窝、乳晕、肛周、外耳道、眼睑、包皮、阴囊、阴阜、大阴唇等处，也由分泌部和导管组成。分泌部较粗，盘曲成团，位于皮下组织，腺细胞为单层低柱状或立方形细胞，管腔较大，周围有基膜，肌上皮细胞位于腺细胞与基膜之间，数目较多。

腺细胞游离面的微绒毛较密，胞质嗜酸性，含线粒体、溶酶体和分泌颗粒较多。导管较直，上皮由两层立方细胞组成，与毛外根鞘上皮相连续。大汗腺细胞顶部凸向管腔，以顶泌方式释放分泌物，即细胞顶部的分泌物逐渐向腔面呈泡状凸出，最后连同表面的胞膜一起脱离细胞，构成分泌物。细胞分泌后，顶部胞膜随即封闭，细胞质丢失极少。大汗腺的分泌量很少，分泌物为浓稠的乳状液体，含少量蛋白质、糖类和脂肪。分泌物排至毛囊和皮肤表面，受细菌作用而分解，产生臭味，即通常所谓"狐臭"。青春期时大汗腺发育成熟，并开始分泌，它受肾上腺素能神经支配，该神经兴奋时使肌上皮细胞收缩，将分泌物排出。

皮脂腺

皮脂腺(sebaceous gland)是皮肤的附属腺，分泌皮脂。除手掌、足跖及足背外，其余部分皮肤均有皮脂腺。皮脂腺由腺泡和导管组成。腺泡由一团腺细胞组成，或分为几个小叶。导管开口于毛囊上1/3处，但眼睑、乳头、乳晕和外生殖器处的皮脂腺则直接开口于皮肤表面。面部、头皮与额部的皮脂腺较多，可达400—900个/cm^2，其余大部分皮肤的皮脂腺平均约为100个/cm^2。皮脂腺的大小与附属毛的长短无关，如面部与鼻翼部细小的毳毛常附有较大的皮脂腺。皮脂腺的腺泡呈圆形，周围包有基膜和薄层结缔组织及丰富的血管网。腺泡的外层是一层扁平或立方形细胞，有活跃的增殖与分化能力，它不断形成新的腺细胞移向腺泡的中央。近腺体中心的细胞，体积渐变大，多角形，胞质内含较多的线粒体、滑面内质网与脂滴，细胞核变小并逐渐固缩。中心的腺细胞最终解体，成为细胞碎解产物和脂滴，构成皮脂经导管排出。皮脂腺的这种分泌方式称全浆分泌。导管由复层扁平上皮组成，开口于毛囊上部。皮脂的成分主要是甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、脂肪酸、蜡脂、鲨烯、固醇和固醇酯等的复合物，其成分随不同部位而异。新生儿由于胎内受母体雄激素的作用，皮脂分泌较多，数月后雄激素作用逐渐减弱，皮脂减少，儿童期的皮脂仅为成人的1/3左右。至青春期，性腺和肾上腺产生的雄激素增多，促使皮脂腺增大，皮脂分泌增多，男性尤明显。青壮年期的皮脂腺分泌比较稳定，老年期则分泌减少，女性绝经期的皮脂腺分泌尤低。甲状腺、垂体等内分泌腺对皮脂的分泌也有一定影响。15—30岁的男女青年，尤在男性，面部和胸部的皮脂腺分泌异常旺盛，分泌物常堵塞导管而影响排出，腺体易发生炎症，形成痤疮。

皮肤表面的皮脂与汗液构成乳胶膜，厚度为7—10μm，它能稳定皮肤表面的角质层细胞，保持细胞的含水量，使表皮柔软滑润，防止角质层干燥，发生皮皱或皲裂等。皮脂内脂肪酸对真菌和细菌的生长有轻度抑制作用。

毛

毛(hair)是皮肤的附属器，由角化的表皮细胞构成。除掌、跖、末节指(趾)伸面、唇、乳头、龟头、阴蒂、阴唇内面等处外，身体其余各处均有毛。全身毛的数量、粗细与性别等因素有关，通常男性毛粗而疏；女性毛细而密。一般长短不一，分为长毛、短毛与毳毛。长毛软而长如头发、胡须和腋毛。短毛直而硬如眉毛、睫毛和鼻毛。毳毛短而柔细，分布最广，如面部、颈部、躯干和四肢等处。

毛的结构　露出皮肤表面的部分称毛干(hair shaft)，埋在皮肤内的部分称毛根(hair root)。毛根外周包以上皮和结缔组织组成的鞘状毛囊(hair follicle)，毛根下端略膨大，称毛球(hair bulb)，是毛和毛囊的生长点。毛球的底面向内凹陷形成毛乳头(hair papillae)，内含富于血管和神经的结缔组织，为毛球提供营养。毛和毛囊斜插在皮肤内，在毛囊与皮肤呈钝角的一侧有一束平滑肌称竖毛肌(errector pilli muscle)，又称立毛肌，形如扇状，上端较宽止于真皮乳头层，下端较尖附在毛囊的下部。毛囊和立毛肌之间有皮脂腺，其导管开口于毛囊的上段(见"皮脂腺"条)。立毛肌受交感神经支配，当精神紧张或受寒冷刺激时，立毛肌收缩，使毛竖立，出现所谓"鸡皮疙瘩"。胡须、睫毛、眉毛、腋毛等无立毛肌。

毛由髓质、皮质、毛小皮组成。毛的中轴为髓质(毛的末端、胎儿毛、毳毛无髓质)，含2—3层立方形细胞，细胞内含角蛋白，细胞内和细胞间有黑素颗粒。当细胞角化后，细胞核消失，细胞间隙较大，常含空气。髓质的外围为皮质，是毛的主要部分，由多层扁梭形细胞组成，细胞排列紧密，角化程度高，偶见细胞核，胞质内含少硫的硬角蛋白，有大量微丝及较多的黑素颗粒，使毛显现一定颜色并有一定抗拉力性，随着年龄的增大，黑素细胞内酪氨酸酶失活，毛发颜色逐渐变灰或白。毛的最外层是毛小皮，毛根基部的毛小皮为一层立方形细胞，向上逐渐变成扁平并叠瓦状排列，近端细胞叠盖着远端细胞，细胞高度角化，耐受摩擦和腐蚀，是毛发的保护层。由于毛小皮细胞排列方式的不同，毛外观呈现不同的花纹，人毛呈细小波浪形花纹，应用扫描电镜观察研究毛表面结构，可以鉴别人毛(胎儿、成人)及各种动物毛，在法医鉴定上有实用价值。毛不易腐败，在干燥或酸性溶液浸泡等条件下，可经久保存。长沙马王堆一号汉墓古尸虽经2 100年，死者的毛在结构上与现代人无异，纤维状蛋白分子保存也良好。

毛囊　由内层的上皮根鞘和外层的结缔组织鞘构成毛囊，前者与表皮同源，后者与真皮同源。上皮根鞘

由内向外分成内根鞘和外根鞘。内根鞘由三个同心层组成，由内向外分别是内根鞘小皮、赫胥黎层（Huxley layer）和亨勒层（Henle layer），均由毛球外侧部分的细胞分化而来。内根鞘小皮如同毛小皮，也由一层扁平叠瓦形角质细胞组成，但细胞覆盖方向恰与毛小皮的细胞相反，呈倒叠瓦状排列，因此两层相贴甚紧，使毛与毛囊牢固附着。赫胥黎层是2—3层长形细胞，细胞内含透明角质颗粒。亨勒层由一层整齐的角化细胞构成。此三层至毛囊中部，细胞均已角化，形成嗜伊红的透明结构，向上生长并散开。外根鞘是表皮基底层与棘层的延续，在皮脂腺开口处以上较为明显，由4—5层含糖原较多的细胞构成，往下逐渐变薄，至毛球仅有一层扁平细胞。毛球由幼稚的上皮细胞与黑素细胞组成，毛乳头基部及其附近的细胞称毛母质细胞，它类似表皮的基底细胞，细胞呈柱状或立方形，核大，胞质内含许多游离核糖体与线粒体，少量张力丝。毛母质细胞分裂比表皮基底细胞活跃，能分化形成毛的毛小皮、皮质与髓质及内根鞘的各种细胞。毛母质细胞间有黑素细胞，它呈DOPA阳性反应，细胞产生的黑色素沿其突起输入毛皮质和髓质的细胞内。结缔组织鞘也分为三层。最内层为增厚的基膜称玻璃膜，由网状纤维和基质组成，呈PAS阳性反应。此层在毛囊下1/3处最厚，向上渐薄，与表皮的基膜相连续。中层较厚，主要为环行的胶原纤维及成纤维细胞，与真皮乳头层结构相似。外层主要由纵行的粗胶原纤维及少量成纤维细胞，与真皮网状层结构相似，与邻近的真皮结缔组织分界不清。

毛的生长与更新 许多哺乳动物常定期换毛，人的毛则经常呈周期性的脱落和更新。成人的头发约有10万根，它们处于不同的更新周期，正常成人每日脱落约100根头发，同时有相等的头发再生。头发的生长周期一般可分三期，即生长期、退行期和休止期。毛发的长短决定于这三期的长短不同。如头发的生长期为2—4年，每日生长约0.27—0.4mm，退行期为10—14日，休止期3—4个月。阴毛、腋毛、胡须生长期约7—10个月，眉毛生长期约2个月，休止期可达8—9个月。当毛由生长期转入休止期即为毛脱落的开始，此时毛球的毛母质细胞停止分裂，与内根鞘下部混合，细胞出现角化和萎缩，渐向表皮推移，并与毛乳头分离，遗留的毛乳头趋于退化和消失。在旧毛脱落之前，原来毛乳头处的外根鞘细胞增殖成棒状细胞索，由此形成新的毛球和毛根，新生的毛球底部又有新的毛乳头形成。新生的毛逐渐向表面生长，将旧毛推落而穿出皮肤表面。

毛的功能 毛有一定保护作用，如鼻毛能阻止灰尘进入呼吸道，眉毛可防止额部的汗水流入眼睛，头发可保护头皮免受紫外线的过度照射。毛囊有丰富的神经末梢，有感受刺激，如异物触碰睫毛，可引起闭眼反应。某些疾病可引起毛结构变化，可协助诊断疾病。人头发的主要成分是角蛋白，含有大量氨基酸，它的巯基（—SH）极易与金属结合。人头发的新陈代谢缓慢，金属元素沉积在头发上，就不易被皮肤吸收，加之头发取样方便，因此近年常利用检测头发微量元素来研究疾病和环境污染状况。如用核素激发X线及其他分析技术分析人头发中微量元素，了解微量元素与衰老、环境、生理与病理的关系。据统计，长寿者（平均年龄93岁）的头发含Sr、Fe、Mn、Cr、Ca等元素高；冠心病患者头发的Cu、Fe、Pb等元素含量升高，而Ca、Si则降低；智力发育低下儿童头发的Cd含量显著高于正常组。

甲

甲（nail）是指（趾）末端背面坚硬长方形的角质板，由多层高度角化的表皮细胞组成，它保护甲下的柔软皮肤，并帮助手指完成精细的劳动。甲每周生长约0.5mm。甲的暴露部分称甲板，甲板近端埋于皮肤内为甲根。甲板下面的皮肤称甲床，甲两侧和近端的皮肤皱襞称甲襞。甲床和甲襞之间的窄缝为甲沟。近端甲襞下面的皮肤称甲上皮，其角质层延续伸至甲床近端。甲板远端游离缘下面的皮肤，角质层甚厚称甲下皮。甲板近端有白色半月形区称甲弧影，色苍白，角化常不完全。拇指常见甲弧影，有的甲无弧影。甲板质硬，白色透明，由高度角化的扁平细胞组成，厚0.3—0.65mm，由远端向近端逐渐变薄，甲板呈粉红色是由于下方甲床内有丰富的血管所致。甲床是紧贴甲板下的软组织，由表皮的基底层与棘层及真皮构成，真皮无乳头层，但有含血管的平行纵堤。甲床内含丰富的血管和感觉神经末梢。甲床真皮与指（趾）骨的骨膜相连。甲弧影区的甲床上皮较厚，称甲母质，是甲的生长区，甲床其余部分的上皮不参与甲生成作用。甲母质由多层上皮细胞组成，深层细胞呈柱状，细胞分裂活跃，浅层为数层多边形细胞，胞质内含张力丝。甲母质新生的细胞不断向甲的浅层和远端移动，分化成角化的甲板。甲终生不停地生长，但生长速度因人而异。青年人的甲生长较老年人的快，平均每周增长0.5—1.2mm。从甲母质长到甲游离缘平均约需5个半月，趾甲生长较指甲慢1/2—1/3。银屑病患者的指甲外观正常，但甲生长较正常人的快。麻疹或重症流行性腮腺炎时，甲生长暂时性较缓慢。指（趾）甲拔除，若甲母质仍保留，甲仍能生长，指甲约6个月可恢复原来长度，趾甲需12—16个月。甲沟的表皮无角质层、透明层和颗粒层，真皮无乳头。甲襞的表皮各层均可见，真皮内毛细血管构筑是以发夹状襻形为主的甲襞微循环的形态学特点。中国学者较早研究人手指甲襞微循环，观察毛细血管襻的形状、数目、长度、直径及血流速

度，藉此了解外周微循环与全身血液循环的关系，以及与某些疾病的关系。观察甲襞微循环简便易行，是一种无创伤性的检查方法，已常用于血液病、肺心病、冠心病、肝硬化等的临床检查。近年还用于中西医结合的活血化瘀治疗效果的检测。

皮肤纹理

皮肤纹理(dermatoglyphics)简称皮纹，主要指在手指、手掌、足趾和足掌表面的许多微隆于表面、凹凸相间纤细的纹线，它们的排列有不同的图形。皮纹由该处真皮乳头层突向表面与表面凸出的细嵴表皮嵴与嵴旁窄沟共同形成的线条。有皮纹的皮肤部位一般都无毛与皮脂腺，但汗腺很丰富，其开口常单行排列在纹嵴上。人胎儿第3—4个月起皮纹开始生长，6个月时最后形成，出生以后随着个体的成长、衰老等过程，皮纹由细变粗，面积由小变大，但其形态结构基本不变，皮纹有它的独立性和不重复性，不仅人与人之间没有相同的花纹，就是每个人10个手指上的花纹也各不相同。实际考察父母子女或孪生子之间，面貌可能极相似，但其皮纹却绝不相同，手印检验工作中应用最多的是指纹。皮纹属多基因遗传，几乎所有染色体病都伴有皮纹异常，这在婴儿诞生后即可检出，例如先天愚型患者和其他遗传病者均有特殊的皮纹，所以通过皮纹的检查与鉴定，在遗传病的诊断上具有重要意义。

指纹　基本类型有三种，即弓型纹、箕型纹和斗型纹。①弓型纹：简写A，是最简单的指纹，由上部弓形线和下部横直线构成，纹线从手指的一侧走向另一侧，并向指尖方向形成弓形或拱型，在中国出现率占2.5%。②箕型纹：简写L，中心有一根以上箕型线构成，它是常见的一种指纹，在中国出现率占47.5%。按箕型纹的倾斜流向不同，可分正箕、反箕两种。正箕亦称尺侧箕，箕头倾向拇指，箕口朝向小指，出现率约占箕型纹的94.7%，反箕亦称桡侧箕，箕头倾向小指，箕口朝向拇指，出现率占箕型纹的5.26%，绝大多数的反箕型纹出现在示指。另有两种纹型混合组合，形态奇特，结构杂乱的称为混合型。③斗型纹：简写W，内部由一根以上的环形线或螺形线组成。斗可分为三种：一是螺型，由许多螺旋线组成；二是环型，由许多同心圆组成；三是双箕形，由两个箕纹结而成，但箕向相反方向行走。除此以外尚有其他类型的斗型，如曲型斗、囊型斗等。指纹的遗传学分析要区分指纹类型，并要统计各型指纹的出现率。指纹分布频率有较大的人种差异，东方人的指纹分布特点是：尺箕纹和斗型纹较多，而弓型纹和桡箕纹则较少。指纹分布频率还因性别而略有差别，女性的弓型纹比男性略多而斗型纹则略少(图1)。

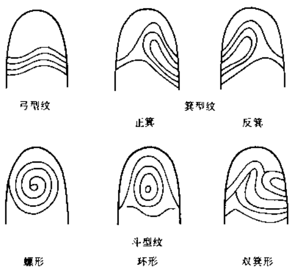


图1　指纹的基本类型

掌纹　主要分五个部分：大鱼际、小鱼际、指间区、三叉点a、b、c、d及三叉点t。大鱼际位置位于拇指的下方。小鱼际位置位于小指的下方。指间区指自拇指到小指的各指间区，分别以I_1、I_2、I_3、I_4表明。三叉点a、b、c、d分别位于第二、三、四、五指基部近手掌远侧端，有三条不同方向的辐射线会聚于一点，分别以a、b、c、d表示，共4个指三叉(图2)。三叉点t位置在手

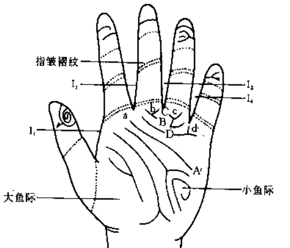


图2　正常人的掌纹

掌基部的正中，常在第四掌骨上，称轴三叉。轴三叉朝掌心方向移动，可能提示某些遗传异常情况。手掌的atd角是指从指基三叉点a和d到轴三叉t分别划一直线，得出atd角，正常时由于t点较近掌基，故atd角较小，中国正常人平均atd角小于41°，若t远移，atd角相应增大，先天愚型和某些染色体病患者at″d角可大于70°，此角在检验遗传病方面有参考价值(图3)。

掌褶　指手掌的屈曲皱纹。正常人的掌褶有三条，呈爪字形分布，即大鱼际褶纹、远侧横褶纹和近侧横褶纹。大鱼际褶纹为大小鱼际的分界。远侧横褶纹靠近手掌的远侧。近侧横褶纹靠近掌心部位。严格地

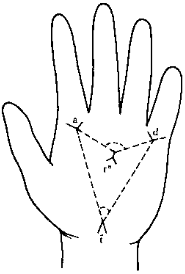


图3 三叉点t的测量法

说掌褶不属于皮肤纹理，因为皮纹与掌褶在组织结构上有区别，同时发生的时间也有不同，掌褶在胚胎第7—14周时已发生，比皮纹发生的时间略早，但皮纹的研究也常牵涉掌褶方面的内容。远侧横褶纹与近侧横褶纹并成一条褶纹，并横贯手掌称通贯线（猿线），这样的手称通贯手。尚有一些不典型或变异的通贯线，如远近侧横褶纹并不直接完全合并，而在线的中间以短的横褶相连，或在线的上下方有小的分支。通贯手在正常人中出现率差异很大，一般认为具有单侧通贯手者在正常人约占4%—6%，有些染色体病患者其比例则较高些。

足趾和足部跖面也有皮纹，但研究得不如手指和手掌广泛和充分，主要原因由于取印和观察均较困难，在蹰趾基部（蹰趾球区）的皮纹最有临床价值，此部常见是斗型纹和大的远侧箕型纹。在先天愚型患者此部胫侧弓型纹或小的远侧箕型纹的出现率均增高。

运　动

运动

运动(locomotion)又称躯体运动或随意运动,是指躯体或其某一部分位置的移动。与内脏运动或不随意运动如心肌、平滑肌的收缩以及腺体的分泌等不同,后者一般不受意识所支配。人类的运动系统由骨、骨连结和骨骼肌三部分组成,在神经系统的调节和全身各系统的配合下,对身体起着支持、保护和运动的作用。动物的运动主要是位置的移动,而人类除此之外,还有劳动和体育活动等。

人体全身共有206块不同形态的骨,由骨连结连接构成骨骼。人体的骨骼位于皮肤和骨骼肌的深面,成为人体的支架,对维持体形、保护脏器、支持体重和利于运动等起重要的作用。骨骼肌附着于骨表面,跨过骨连结,其肌纤维的收缩需分解腺苷三磷酸而耗能,从而将化学能转化为人体运动的机械能。所以,在运动中,骨起杠杆作用,骨连结是运动的枢纽,在神经支配下的骨骼肌收缩则提供了运动的动力。骨、骨连结和肌肉(骨骼肌)合称为运动器(locomotive apparatus)。这种运动随人的意志进行,动作迅速、准确。在这种运动中,骨和骨连结是运动的被动部分,而骨骼肌是运动的主动部分。三者中的任何一部分发生疾病或在运动中受到损伤,都会不同程度地引起不同表现的运动障碍。由于骨骼肌的正常收缩受到大脑皮质、皮质下各级中枢以及脑、脊神经中的躯体运动纤维的严密调节,故神经系统的许多疾患或损伤,也会表现为运动的障碍;反之,骨骼肌的收缩障碍大都和神经有关,反映了神经系统的功能状况,而极少由骨骼肌本身的疾患所致。即使是骨骼肌本身的病理变化,有些也是由支配该肌的神经发生功能障碍而引起。肌肉的正常收缩,不但给运动提供了动力,同时,产生了热能,以维持人体正常的体温。

骨(bone) 共有206块,因其所在的部位和功能不同,而有不同的形态。构成颅腔、胸腔和盆腔的骨,主要是扁骨;支持躯体的骨,主要是短骨;以运动为主的四肢骨,则以长骨为主;兼支持、保护、运动等多种功能的骨,如构成脊柱的椎骨,则为不规则骨(表1)。

骨连结(joint) 又称为关节。广义上包括骨与骨之间所有的连结方式,如纤维连结、软骨连结和骨性连结等各种直接连结。但一般是指狭义上的关节,即滑膜关节。关节的形态也与其功能有密切的关系。以支持和保护功能为主的关节,其形态结构是以稳定性为主,灵活性为辅,无论运动形式还是运动范围都较局限;以运动功能为主的关节,则以灵活性为主,稳定性为辅,往往有多种运动轴和较大的运动范围。

表1 人体全身各部骨一览表

	分类	数量(块)	名称
中轴骨骼	躯干骨	51	
	脊椎骨	26	颈椎(7)、胸椎(12)、腰椎(5)、骶骨、尾骨
	肋	24	肋骨(12,成对)
	胸骨	1	胸骨
	颅骨	29	
	脑颅骨	8	顶骨、颞骨(成对);额骨、筛骨、蝶骨、枕骨
	面颅骨	15	上颌骨、颧骨、腭骨、下鼻甲、泪骨、鼻骨(成对);下颌骨、犁骨、舌骨
	听小骨	6	锤骨、砧骨、镫骨(成对)
附肢骨骼	上肢骨	共64(两侧)	
	上肢带骨	2	锁骨、肩胛骨
	自由上肢骨	30	肱骨、尺骨、桡骨;腕骨(8)、掌骨(5)、指骨(14)
	下肢骨	共62(两侧)	
	下肢带骨	1	髋骨
	自由下肢骨	30	股骨、髌骨、胫骨、腓骨;跗骨(7)、跖骨(5)、趾骨(14)
合计		206(块)	

肌肉(muscle) 运动系统的肌肉是指骨骼肌,不但提供了运动的动力,也是保持骨关节稳定的重要因素。肌肉的瘫痪不但导致不能运动,也造成了失稳。肌肉是依照关节的运动轴而拮抗安排的。除个别部位以外,对于大部分关节而言,前面为屈肌,后面为伸肌;内侧为收肌,外侧为展肌;纤维斜行的肌肉为回旋肌,产生旋转运动。肌肉还分层排列,一般而言,深层的肌肉较短,跨过的关节数少;浅层的肌肉较长,可跨过多个关节。它们的协同作用,对于协调、多样的运动以及维持稳定,都具有重要意义(表2,3)。

从人类的进化发展史来看,由于生活方式的改变,人类的祖先手足逐渐分工,使人类的整个运动系统产生了革命性的变革。长期从事生产劳动,使上肢从"支撑"功能获得了解放,手成为劳动的器官,人类获得了直立姿势。手既是劳动器官,又是劳动的产物。人类运动系统的各个部分——骨、关节和肌肉等,为适应直立行走和从事各种简单的或复杂的生产劳动等特殊功能,在解剖和生理方面都发生了相应的变化。

表2 上肢主要肌肉的起止点及其作用

肌群	肌名	起点	止点	主要作用
肩带肌	三角肌	锁骨、肩峰、肩胛冈	肱骨中段外侧	臂外展
	冈上肌	肩胛冈上方窝内	肱骨上端外侧	臂外展
	冈下肌	肩胛冈下方窝内	肱骨上端外侧	臂内收外旋
	大圆肌	肩胛骨下角背面	肱骨上端前方	臂内收内旋
	肩胛下肌	肩胛骨前面	肱骨上端前方	臂内收内旋
上臂肌				
前群	喙肱肌	肩胛骨喙突	肱骨中段内侧	臂前屈
	肱二头肌	肩胛骨关节盂上方、喙突	桡骨小头下内方	屈肘及使前臂旋后，兼有屈臂
后群	肱肌	肱骨前面	尺骨上端	屈肘
	肱三头肌	长头起于肩胛骨关节盂下方，内、外侧头均起于肱骨后面	尺骨鹰嘴	伸肘
前臂肌	肱桡肌	肱骨外上髁上方	桡骨茎突	屈前臂
屈肌	旋前圆肌	肱骨内上髁	桡骨中部外侧	旋前，屈肘
第一层	桡侧腕屈肌	肱骨内上髁	第二掌骨底	屈前臂，屈腕
	掌长肌	肱骨内上髁	掌腱膜	紧张掌腱膜
	尺侧腕屈肌	肱骨内上髁	豌豆骨	屈前臂屈腕
第二层	指浅屈肌	肱骨内上髁	第2—5指的中节指骨底二侧	屈第2—5指，屈腕
	拇长屈肌	桡尺骨及骨间膜	拇指的末节指骨	屈拇指，屈腕
第三层	指深屈肌	桡尺骨及骨间膜	第2—5指的末节指骨	屈第2—5指，屈腕
	旋前方肌	尺骨下端前面	桡骨下端前面	前臂旋前
第四层	桡侧腕长伸肌	肱骨外上髁	第二掌骨底背后	伸指，伸腕
	桡侧腕短伸肌	肱骨外上髁	第三掌骨底背后	
伸肌	指伸肌	肱骨外上髁	第2—5指的指背	
浅层	小指伸肌	肱骨外上髁	小指	
	尺侧腕伸肌	肱骨外上髁	第五掌骨底	伸腕
深层	旋后肌	肱骨外上髁，尺骨	桡骨上端	前臂旋后
	拇长展肌	分别起于前臂桡骨或尺骨背面及骨间膜	拇指	外展拇指
	拇短伸肌		拇指	伸拇指
	拇长伸肌		拇指	伸拇指
	示指伸肌		示指	伸示指
手肌				
外侧群	拇短展肌			展拇指
	拇短屈肌			屈拇指
	拇指对掌肌			拇指对掌
	拇收肌			收拇指
中间群	骨间肌			第2—5指的收展
	蚓状肌			屈掌指关节，伸指间关节
内侧群	小指展肌			展小指
	小指短屈肌			屈小指
	小指对掌肌			对掌小指

表3　下肢主要肌肉的起止点及其作用

肌　群	肌　名	起　点	止　点	主要作用
髋肌				
前群	髂腰肌	腰椎体两侧及髂窝	股骨小转子	屈大腿
后群	臀大肌	髂骨和骶骨外面	股骨大转子的后下方	伸大腿并外旋
	臀中肌	髂骨外面	股骨大转子	外展大腿
	梨状肌	骶骨前面外侧份	股骨大转子尖端	外旋大腿
大腿肌				
前群	缝匠肌	髂前上棘	胫骨上端内侧	屈大腿和小腿
内侧群	股四头肌	髂骨，股骨	胫骨粗隆	伸小腿
	耻骨肌			
	长收肌			
	短收肌	髋骨；	股骨后方	内收大腿
	大收肌	耻骨支		兼外旋大腿
	股薄肌	坐骨支	胫骨上端内方	内收大腿
后群	股二头肌	坐骨结节及股骨后面	腓骨上端	
	半膜肌	坐骨结节	胫骨粗隆内下方	伸大腿
	半腱肌		胫骨内髁后缘	屈小腿
小腿肌				
前群	胫骨前肌	分别起于胫骨或腓骨	足内侧缘	伸足、内翻足
	趾长伸肌	前面及骨间膜	第2～5趾	伸趾，足背屈
后群	踇长伸肌		踇趾	伸踇趾，足背屈
浅层	小腿三头肌（腓肠肌及比目鱼肌）	股骨内、外上髁，胫腓骨上端	跟骨	足跖屈 防止人体前倾
深层	胫骨后肌	胫腓骨后面及骨间膜	跗骨	足跖屈，内翻，加强足弓
	踇长屈肌		踇指末节趾骨	屈踇趾
	趾长屈肌		第2—5趾跖侧	屈趾，加强足弓，足内翻
外侧群	腓骨长肌	腓骨	第一跖骨底	足跖屈和外翻
	腓骨短肌	腓骨	第五跖骨底	

骨

骨(bone)是以骨组织为主要成分的器官，主要构成运动系统中运动的杠杆和保护脏器的支架。全身共206块骨，借关节(骨连结)连结为骨骼。它可划分为中轴骨骼和附肢骨骼两大部分。中轴骨骼又可细分为躯干骨(脊柱和胸廓)和颅(脑颅骨和面颅骨)等部分。人体骨骼对维持体形、支持体重、保护脏器以及运动躯干等起重要作用。

骨的形态和结构　骨因所在部位和功能状况的不同，在形态上可分为长骨、短骨、扁骨和不规则骨等4种类型。长骨如股骨、胫骨和肱骨等，呈管状，位于肢体的游离部，可分为一体和两端；体称骨干，两端称骨骺，其交界处称干骺端。骨干分为骨密质和骨松质两部分。前者占长骨的表层和主要部分，骨质坚硬，由按一定方向排列的骨单位(哈弗斯系统)组成；后者主要在骨干的两端及中央，由骨小梁组成，小梁之间为骨髓腔，内含造血细胞、网状内皮组织和脂肪组织。骨干中有血管、神经出入的滋养孔。骨骺光滑的关节面覆以关节软骨。幼年时，骺与干之间存在的骺软骨，随着骺骨化中心的不断骨化，演化为薄层的骺线。短骨如腕骨和跗骨，基本上呈立方形，除表层为骨密质外，内部均为骨松质，可承受压力，起支持作用。扁骨如颅顶骨和髂骨等，扁阔，呈弧形弯曲，由两层骨板和中间一层板障组成，骨板为骨密质，分为内板和外板，板障为骨松质。不规则骨如下颌骨和椎骨等，形状不规则，常具有多种功能。颅底骨中有如额骨、蝶骨、筛骨和上颌骨等含气腔隙的不规则骨，内有同名的窦。此外，发生于肌腱内的小骨块，称为籽骨，髌骨是全身最大的籽骨。籽骨有保护关节、增加润滑和改变肌牵引力方向等作用。

骨膜覆于骨外面，由致密纤维结缔组织构成；被衬在骨髓腔内面的薄层结缔组织膜称为骨内膜，它还衬覆骨松质的腔隙。由骨膜外层穿入骨质的纤维束称穿通纤维(sharpey纤维)，有固定骨膜的作用。骨膜的内

层细胞可分化为成骨细胞和破骨细胞，分别有造骨修复和对骨组织破坏吸收的功能。

骨髓在胎儿及幼儿期时，骨髓腔和骨松质腔隙内充满红骨髓，由网状结缔组织、血窦、不同发育阶段的血细胞和巨噬细胞等组成，有造血、清除衰老伤亡的血细胞和异物，并参与免疫反应等功能。自5—7岁起，长骨髓腔内的红骨髓逐渐被脂肪组织代替，呈乳黄色而称为黄骨髓。黄骨髓缺乏造血能力，但仍保持造血潜能，一旦机体需要，仍有可能转变为红骨髓，恢复造血功能。25岁后，红骨髓仅存在于椎骨、胸骨、肋骨、锁骨、肩胛骨、髂骨、肱骨及股骨近端的骨松质腔隙内，因此临床上为检查骨髓象，常穿刺髂骨等骨松质，以诊断血液系统疾病。

骨的血供和神经支配 骨的血管营养骨膜，并通过骨密质的孔营养骨质、骨髓及幼年期的骺软骨。长骨的动脉有滋养动脉、骺动脉和干骺端动脉等。骨膜动脉来源于多处，在骨膜下呈网状分层排列。短骨和不规则骨的浅层由骨膜动脉供应，深部可有单独的滋养动脉。静脉血先集中于髓腔的中央静脉窦，然后汇入骨附近的静脉。骨膜的淋巴管丰富，骨质内淋巴管存在与否尚有争论。骨的神经可伴滋养血管进入骨内，可达中央管(Havers管)周围间隙及骨髓，其中主要是血管运动纤维；躯体感觉纤维及末梢则多分布于骨膜、骨小梁及关节软骨深层，尤以骨膜对刺激最为敏感，创伤时常引起剧痛。

骨组织 骨组织是由骨细胞、胶原纤维和骨基质构成的。骨细胞共有三种：成骨细胞来自间充质，体积约1.5—20μm直径，呈多角形，有时可发生变异，易与恶性细胞相混。平时分布在骨小梁边缘部和骨膜下，在骨生长期，或创伤修复和病理反应时，成骨细胞可增生。其功能是生成骨胶纤维和基质，分泌骨样组织和碱性磷酸酶，并使骨样组织钙化，它本身则被埋于其中而变成骨细胞；骨细胞由成骨细胞转变而成，在一定的空隙内形成骨陷窝；破骨细胞是一种多核巨细胞，大小不一，直径可大于50μm，胞核有10个到数十个不等，核常聚集在细胞中央。它来自骨髓腔的间叶组织，与成骨细胞可在一定条件下互相转化。由于它能分泌蛋白酶等以溶解蛋白聚糖和胶原纤维，故在骨吸收时可溶解骨的有机基质，并常见于小梁边缘。

人骨的硬度与韧性主要由骨基质的化学成分决定。骨的细胞间质含无机和有机成分。无机部分即骨盐，占65%左右，其中约80%为羟基磷灰石[$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]，其余20%为磷、钙、镁的碳酸盐、氯离子和氟离子等，在H-E染色下呈紫蓝色。骨盐的沉积保证了骨的硬度。有机部分约占35%，主要成分是骨胶原纤维和蛋白聚糖(含糖胺聚糖如硫酸软骨素、硫酸角质素和透明质酸等)，在H-E染色的切片中呈发亮的伊红色。有机成分为骨提供了韧性和弹性。若以稀酸或络合剂如乙二胺四乙酸(EDTA)脱去钙盐，仅剩下有机成分，骨即变为柔软而易弯曲；如果以煅烧法焚去有机质，留下无机质即成骨炭，虽仍具骨的形态，但酥脆易碎。在人的一生中，小儿骨的有机质相对较多，故韧性大而硬度小，易变形或发生青枝骨折；老年则相反，有机质相对减少，故脆性大而易折断。壮年期骨化学成分因比例适当，硬度大而富弹性，骨质坚又韧。

据测定，成人长骨比重为1.6—1.7g/cm^3，长骨纵轴的压力极限强度为1.96×10^3kg/cm^2，张力极限强度为1.35×10^3kg/cm^2，扭力极限强度为6.9×10^2kg/cm^2；垂直于长骨纵轴的极限压力强度为1.35×10^2kg/cm^2，张力极限强度为6.18×10^2kg/cm^2；断裂时的延伸率为3%—4%。

骨的生长 骨起源于胚胎期的间充质，发生发育过程有膜内成骨和软骨内成骨两种方式。膜内成骨即直接骨化，是由间充质凝成的结缔组织直接发育成骨，见于大部分扁骨和所有长骨的骨膜下成骨，即长骨长粗。骨质增生是先由间充质细胞衍变为成骨细胞，后者分泌骨样组织，再钙化为骨组织，成骨细胞埋于其中成为骨细胞。在外围的间充质则聚集为骨膜，骨膜内面的间充质细胞也变为成骨细胞，同样分泌骨样组织，钙化、骨化，骨渐增厚为骨密质。软骨内成骨又称间接骨化，由间充质凝成的结缔组织先变为软骨后再骨化成骨。长骨、短骨及部分不规则骨的发生都属软骨内成骨。其过程是先由间充质形成软骨雏形，然后在软骨中出现原发骨化点，骨化过程由此点向两端延伸，同时出现骨髓腔。出生前后，有些长骨端又出现继发的骺骨化点，位骺与骨干之间的骺软骨继续增长。当骺软骨的增长速度与其被骨化成骨的速度平衡时，长骨不断增长而骺软骨厚度相对恒定。当个体发育到一定年龄，骺软骨停止生长并逐渐被骨组织取代，干骺长合，骺软骨板形成骺线，长骨就不再增长。骨组织再生能力较强，骨折后在骨折处先形成肉芽组织，然后出现成骨细胞和破骨细胞，形成充填于断端间的骨小梁，即称骨痂。此后经反覆改建，可能恢复该骨的原有形态和功能。由于干骺端在正常发育过程中始终保持着比较原始而具有细胞增生的代谢活跃状态，故是骨炎症和肿瘤的好发部位。在骨的生长发育或修复时，纤维组织或软骨都可以骨化。纤维组织也可转化为软骨。在骨被破坏吸收时，成骨细胞也可转化为成纤维细胞，并与破骨细胞可相互转化。在形成肿瘤时，常见到上述几种细胞间的转化。

骨随年龄的增长而有变化。由于人类的生活和营养等因素对生长发育和老化影响较大，因而年龄的估计，以计算骨龄较为正确。在25岁以前，可根据长骨骨化点的出现，干骺长合情况和牙的萌出记录等推测；成年后可从颅缝闭合时间和耻骨联合面的形态等推断。

在炎症和肿瘤时，由于血液循环的障碍，常发生骨坏死。在骨质吸收过程中，常伴有新骨形成，成为骨小梁或骨赘。当骨被广泛破坏时，皮质骨表面大量新骨垂直向外生长，呈日光样放射排列，可见于慢性骨髓炎、结核、成骨肉瘤或骨尤文肉瘤等。

目前认为，与软骨内成骨过程有关的骨肿瘤有软骨瘤、软骨粘液样纤维瘤、软骨肉瘤、成软骨细胞瘤和骨软骨瘤等；与膜内成骨过程有关的骨肿瘤有骨瘤、骨化性纤维瘤、骨样骨瘤、成骨细胞瘤、骨肉瘤和骨化性肌炎等；与骨破坏吸收过程有关的有骨囊肿、骨巨细胞瘤、骨纤维结构不良、弥漫性囊性纤维性骨炎和佩吉特(Paget)病等。

软骨

软骨(cartilage)是一种由软骨细胞和细胞间质共同组成的一种特殊分化的结缔组织。软骨在胚胎期代替骨骼成为胎儿的支架，在生长期作为骨不断增长基础的骺软骨板，在成年后继续以关节软骨成为骨的一部分，以连结形式存在于运动系统如椎间盘纤维环、关节盘等。它还成为许多器官的弹性支架，如鼻、喉、气管、支气管、耳郭和咽鼓管等部位。

软骨具有弹性和一定的抗压能力，故有支持和保护作用。软骨内一般无血管、神经分布，故代谢率较低，营养、吸收和废物排出都靠基质的渗透和扩散。软骨本身的再生能力较弱，损伤后常由软骨膜形成的纤维结缔组织修补。

软骨的发生 在胚胎期，软骨代替骨骼构成胎儿的支架。在发生过程中，大多数的四肢骨和中轴骨都经过软骨阶段。生长时期的骺软骨，有繁殖旺盛的软骨细胞，保持骨的不断增长。

按照软骨的基质成分不同，可分为透明软骨、弹性软骨和纤维软骨。透明软骨分布于鼻、喉、气管和支气管等处，并形成肋软骨和关节软骨，其基质内含胶原纤维网；弹性软骨主要见于耳郭、咽鼓管，并构成会厌软骨、楔状软骨、杓状软骨和小角软骨等，新鲜时呈不透明的淡黄色，其基质内有分支并交织成网的弹性纤维；纤维软骨位于椎间盘的纤维环、耻骨联合、关节唇、关节盘及某些肌腱附着的骨面，下颌骨及锁骨胸骨端的关节软骨也属纤维软骨，其特点是基质中含大量规则排列的胶原纤维，软骨细胞散在纤维束之间。

软骨细胞由中胚层间充质细胞演变而来，先形成成软骨细胞，以后在新生成的软骨周围出现软骨膜，软骨膜内的梭形细胞不断分裂分化为软骨细胞。早期的软骨细胞大多单独存在于陷窝内，由于细胞继续分裂，每个陷窝内常出现成对或成组的软骨细胞，称为同源细胞组。除了关节软骨和第一肋软骨等，成年期后许多软骨都会逐渐骨化为骨组织。

软骨是一种易于移植的组织，具有低抗原性的特点，故即使在同种异体移植时，也不易引起细胞免疫反应或体液免疫反应。

某些激素或营养物质对软骨的生长具有重要的作用。如垂体分泌的生长激素可促进长骨的骺软骨生长，性腺的睾酮可加快软骨生长，肾上腺皮质激素可推迟软骨成熟，雌激素可能有刺激软骨内纤维生成的作用。缺乏维生素 A 时，骺软骨变短而不规则，软骨细胞分裂会停止。缺乏维生素 C 时，基质和纤维的生成均会受抑制，骺软骨的细胞会排列不整齐。缺乏维生素 D 时，则可影响钙和磷的吸收，骺软骨增生而不能钙化成骨。某些物理因素，如生长期软骨受 X 线或其他电离射线照射后，可抑制软骨的生长。受机械性损伤后，局部软骨的生长也会受到影响。绝大部分的先天性骨骼畸形是由于软骨内骨化过程的障碍所致，许多后天的关节病也与软骨的损害密切有关。

软骨基质 软骨中除了软骨细胞外，其间质由纤维及无定形胶态基质所组成。

胶原纤维 一般透明软骨中胶原含量约为23%—25%，主要为Ⅱ型胶原，是由间充质细胞分化为软骨细胞后才合成此型胶原的。这是软骨胶原的特征。此型胶原由三条相同的 α_1(Ⅱ)链组成，与其他类型胶原比较，仍具有类似的空间结构形态及富含甘氨酸及脯氨酸或羟脯氨酸的组成特征，但Ⅱ型胶原富含羟赖氨酸，含糖量也较高，可达 4% 以上。聚合成胶原纤维后，由于与周围的软骨蛋白聚糖的折光率相近，故普通软骨标本中不易看到纤维及其横纹，但在钙化的软骨中则可观察到直径为 80nm 的Ⅱ型胶原纤维，呈网状立体分布，纤维中也有明显的 67nm 横纹区带，与其他类型胶原纤维类似。

Ⅱ型胶原的生物合成也与Ⅰ型相似，仅其前胶原两端均含有富于甘露糖的寡糖链而已。在骨性关节炎病变早期，局部软骨细胞增生，虽然其合成胶原的能力大大加强，但主要为Ⅰ型或Ⅲ型，其中Ⅱ型胶原合成反而减弱，胶原的糖化也减少，以致胶原结构松散，水分子易进入，形成关节肿胀，维持软骨张力的作用也明显减弱。新形成的透明软骨也缺乏原有的力学特性。由此可见，分散在软骨基质中的Ⅱ型胶原纤维形成的立体网络是维持软骨张力等力学特性的重要物质。

在软骨及血清中存在着特殊的软骨粘连蛋白(chondronectin)，属糖蛋白，能与软骨细胞及Ⅱ型胶原粘连，由此可见，Ⅱ型胶原纤维可以借此特异地粘附于软骨细胞。通常此种粘附有利于软骨细胞的增殖及运动，因而软骨中胶原纤维的存在还可能与软骨的生长有关。

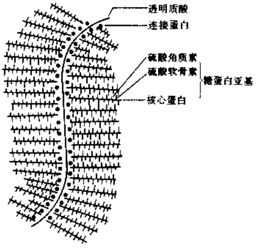
弹性纤维 弹性软骨中富含弹性蛋白(elastin)组成的弹性纤维，从而使此类软骨富于弹性。弹性蛋白的氨基酸组成特征是非极性氨基酸占 90% 以上，富含

甘氨酸(占 1/3)及脯氨酸(占 1/9),但羟脯氨酸很少,无羟赖氨酸。弹性蛋白经酸水解后可产生锁链素(desmosine)及异锁链素(isodesmosine),这是弹性蛋白中多个赖氨酸通过链内或链间共价交联而形成的,由此而使弹性蛋白极难溶解,在结构上肽链相互联接则形成具有弹性的橡胶样多聚体。弹性软骨中的弹性纤维由Ⅱ型弹性蛋白组成。与组成动脉等的Ⅰ型弹性蛋白比较,其中锁链素较Ⅰ型少,而极性氨基酸含量则较多。

弹性纤维中尚含有少量由两种糖蛋白组成的微纤维,有利于弹性蛋白的定位、聚合和形成成熟的弹性纤维。

弹性蛋白中富含疏水性氨基酸部分可形成左手 β 螺旋,直径达 1.2~1.5nm,具有弹性和坚韧性,受到张力时可伸长 2~2.5 倍,去除张力则又恢复原长及原来的构象,从而表现出弹性。当弹性蛋白被伸长时,其疏水基团间的疏水作用可被破坏,水分子进入,增加自由能,但当弹性蛋白松弛时,又可恢复其侧链基团间的疏水作用,释放出弹性能,以致净能量并无丧失。

软骨蛋白聚糖 旧称软骨粘蛋白,是由许多糖胺聚糖(旧称粘多糖),主要是硫酸软骨素糖链(约 100 条)与硫酸角质素糖链(约 50 条),并有少许寡糖链分别共价结合在分子量约为 250 000 的一条核心蛋白上,形成蛋白聚糖单体。大多数长短不一(100—400nm)的单体再以非共价键垂直连接在透明质酸长链上,并有连接蛋白使其加固。每条透明质酸长度为 450—4 200nm,可分别连接 20—250 多个单体,故最后形成的软骨蛋白聚糖聚集体十分庞大,长度可达 4μm 多,分子量达 360 000,电镜下,形似大毛刷。



软骨蛋白聚糖结构示意

此种软骨蛋白聚糖在水溶液中具有很大的伸展结构,占据着广阔的水合空间,所包含的溶剂容量可超过其本身干重的 50 倍,这样的大分子具有可逆的抗压缩力。在体外,若离心加压时,可使此分子占有的空间减小;当压力减少时,又可膨胀到原来的体积,这是由于分子中糖胺聚糖的负电荷及流动性在加压时所受到的约束增加而出现了抗压缩力所致。软骨细胞在合成软骨蛋白聚糖时,以密集的方式大量分泌蛋白聚糖,挤压入细胞外空间,从而使软骨具有较强的抗压缩力,能承受外界的压力。

软骨组织中,有坚韧的胶原纤维形成网状骨架,可以承受较大的张力,使软骨维持于一定的形状。而软骨蛋白聚糖又通过透明质酸将其固定于胶原纤维的网状骨架之间,浓度很高,形成粘稠的胶体,具有抗压缩力,即使受压而缩小,一旦压力去除,又可伸展,使软骨组织不受损伤,因此软骨蛋白聚糖在维持软骨体积及形状上也起了重要的作用。

由于软骨组织中胶原代谢速度很慢,能维持相对恒定,但蛋白聚糖更新较快,当老年人软骨受到严重磨损或裂伤时,由于软骨细胞不能有效地合成蛋白聚糖,或分子结构上出现异常,使其中所含的硫酸软骨素减少,蛋白聚糖分子变小,抗压缩力减退,则可导致运动障碍和关节损伤。

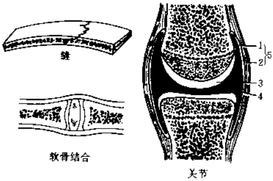
在软骨成骨时,软骨的形状最终也会影响骨骼的形状和结构。软骨蛋白聚糖生物合成的障碍会影响软骨的正常形状,往往可以导致严重的骨骼畸形。

骨性关节炎时,软骨蛋白聚糖的合成速度随软骨细胞增多而加快,但合成的蛋白聚糖聚合程度较差,后期则糖胺聚糖减少更明显,软骨可发生大面积侵蚀,出现低分子量蛋白聚糖,可能是成软骨细胞中蛋白酶作用而加强了蛋白聚糖的分解所致。

关节

从广义上讲,骨与骨之间借纤维结缔组织、软骨或骨组织相连形成的特殊结构,都称为关节(joint或articulation)。此种关节,也即常称的骨连结。而临床和解剖学通常所称的关节,则主要指骨连结中的间接连结——具有特殊分化结构,成为运动枢纽的滑膜关节。

从发生上看,无论是外骨骼或内骨骼,都有骨连结,但其连结的方式和作用有所差异。脊椎动物最初的骨连结以支持和保护功能为主,故其形态结构主要表现为稳定,仅允许相当微弱的运动,在相对骨面之间,其连结的方式以纤维或软骨直接相连为特征,其间也不存在腔隙。在进化的过程中,随着内骨骼的发生,在骨骼肌收缩的牵拉下,动物的运动功能明显发展。于是,在相对骨面之间的结缔组织内,逐渐出现内含液体的、散在的小腔隙,继而形成单一的腔——关节腔,腔的四周衬有滑膜,并分泌滑液,成为滑膜关节。在人体胚胎发育的过程中,也重演了由间充质消溶而逐渐形成滑膜关节的过程。



骨连结的分类与构造

1. 滑膜层　2. 纤维层　3. 关节面

4. 滑液　5. 关节囊

在人体中，由于骨连结的结构与运动情况不同，可以分为直接连结（又称不动关节）和间接连结（即滑膜关节）两种。前者运动范围极小或完全不活动，多位于颅骨、中轴的脊柱、胸壁或盆壁，以支持体重，保护重要器官；而后者则主要见于附肢的四肢骨间，以适应多种活动的需要，其中上肢的滑膜关节，尤以手部者更达到了高度分化的程度，以利于进行复杂多样的灵活运动。

直接连结　在结构上又可分为纤维连结、软骨连结和骨性连结等三类。

纤维连结　两骨之间借纤维结缔组织相连，又可分为缝、韧带连结和嵌合等。缝多见于颅，由缝韧带连结相邻骨缘。由于不同部位的缝受肌肉的牵引力强度和方向各异，出现平缝（如腭正中缝）、鳞缝（如顶颞缝）、锯状缝（如冠状缝或矢状缝）和夹合缝（如筛骨垂直板与犁骨间缝）等。随着年龄的增长，缝会有规律地依次骨化而消失。韧带连结包括以弹性纤维连结的椎弓板之间的黄韧带等和以胶原纤维连结的胫腓韧带连结，骨间膜和茎突舌骨韧带等两类。嵌合为一骨嵌入另一骨凹陷内，如牙嵌入牙槽内（牙槽纤维连结）。

软骨连结　两骨之间以软骨组织相连，包括透明软骨结合与纤维软骨联合两类。透明软骨结合又可分为暂时性软骨结合（如蝶枕软骨结合，至成年即由骨组织替代透明软骨成为骨性结合）和永久性软骨结合（如第一肋软骨与胸骨柄间的软骨结合终身不骨化）。纤维软骨联合如椎间盘及耻骨联合等，既坚固又允许一定的拉伸或压缩。耻骨联合内有时会出现较小腔隙，被称为“半关节”，但无滑膜腔。

骨性连结　两骨之间以骨组织相连，一般由纤维连结或软骨连结骨化而形成，如缝的骨化和蝶枕软骨结合的骨化等。

滑膜关节　由相关各骨的关节面及其表面的关节软骨、关节囊和关节腔组成。凡是滑膜关节，都有这些基本结构。

关节面　一般是凹凸对应，表面覆以透明软骨形成的关节软骨。关节软骨表面光滑、深部则紧连关节面。其厚薄因关节和年龄的不同而异，平均厚度2mm，在较大关节中，可达4—7mm，成年人较厚，老年人则较薄。其固体基质占59%，滑液成分可出入其海绵状腔隙。关节软骨富弹性，耐压强，无血管、淋巴或神经，表面无软骨膜或滑膜覆盖，不会钙化或骨化，运动时有吸收震荡、减缓冲击的作用，并使相对关节面在形态上更适应。

关节囊　由结缔组织构成的膜囊，附着于关节面附近的骨面，以形成密闭的关节腔。可分为内、外两层。外层由致密的纤维结缔组织构成，称纤维层，纤维外纵内环，血管神经丰富。其厚薄在不同关节和不同部位并不一致，一般在运动范围小或负重大的关节或部位，较厚而紧张；而运动范围大或负重小，则较薄而松弛。局部明显增厚成为囊韧带，薄弱或甚至缺如处可有内层滑膜膨出形成滑膜囊。内层由疏松结缔组织构成，称滑膜层，平滑光亮，薄而柔润，紧衬在纤维层内面、关节内韧带或通过关节内的肌腱表面，附着于关节软骨的周缘。滑膜层表面常形成滑膜绒毛、皱襞，或包裹脂肪成为滑膜脂肪体，当关节腔的形状、容积或压力改变时，可起充填和调节作用。滑膜有吸收作用，并能分泌滑液。滑液淡黄透明，略呈碱性（pH7.29—7.49），粘稠度高，含透明质酸、蛋白聚糖、蛋白质、细胞、脂滴和酶类等，有润滑及营养关节软骨和关节盘的作用。最近认为，软骨基质呈海绵状构筑，液体可出入，软骨表面形成的一层致密而浓缩的滑液胶状体是润滑作用的基础。

关节腔　是滑膜与关节面共同围成的密闭腔隙，腔内含少量滑液。关节腔内为负压，这对维持关节的稳固性有一定的作用。

有些关节还有辅助结构。①韧带：除囊韧带外，还有囊内韧带（如膝关节的前后交叉韧带）或囊外韧带（如胸锁关节的锁骨间韧带），有连结两骨并限制关节运动的作用。②关节唇：又称关节盂缘，是附着于关节窝周缘的纤维软骨环，如髋臼唇和肩盂唇，它加深关节窝及增大关节面，使关节更加稳固。③关节盘：是介于两关节面之间的纤维软骨板（如颞下颌关节），膝关节内者呈半月状，称内侧、外侧半月板。关节盘能缓和冲击和振荡，使关节面之间更为适合，并因关节腔分为上下两部，可增加关节的运动范围。

关节的分类　可按构成关节的骨数，运动轴的数目和关节面的形状和运动的方式分类。按构成关节的骨数，可分为两骨组成的单关节（如肩关节）和两个以上的骨组成的复关节（如肘关节）。

按运动轴的数目和关节面的形状可分为三类：

(1) 单轴关节：只环绕一个轴进行运动，又可分为：①屈戌关节：又称为滑车关节，关节面呈滑车状。如指关节可作额状轴上的屈、伸运动。②车轴关节：呈垂直的圆柱状，可作垂直轴上的旋转运动（如桡尺近侧

与远侧关节)。

(2) 双轴关节：有两个几乎互相垂直的运动轴，可作两种方向上的运动，又可分为：①椭圆关节：关节面呈椭圆形，可分别作额状轴上的屈、伸和矢状轴上的收展运动，还可作环转运动(如桡腕关节和寰枕关节)。②鞍状关节：相对关节面均呈马鞍状，并作十字形交叉接合，故可分别作两个轴上的运动(如拇指腕掌关节)。

(3) 多轴关节：有三个互相垂直的运动轴，可作多轴运动。包括：①球窝关节：关节头呈球状，较大，关节窝浅小(不及球面的 1/3)，可作屈、伸、收、展、旋转及环转等运动(如肩关节)。如窝深达包绕关节头的 1/2 以上，运动幅度则变小，称为杵臼关节(如髋关节)。②平面关节：关节面接近平面，可视作极大球面的一小部分，可作多轴性滑动(如腕骨间、跗骨间关节)。

按关节的运动形式，可分为单动关节和联合关节两类，前者能单独运动(如肩关节和膝关节)，后者须两个或两个以上关节同时运动(如两侧的下颌关节)。

关节的运动　与关节面的形态有关，可归纳为以下 4 种基本形式。

(1) 滑动：发生在形态基本平整的两关节面之间，活动幅度小，但方向多样(如腕骨间和跗骨间关节的运动)。

(2) 角度运动：邻近两骨之间的角度增大或减小。当关节在额状轴上运动，两骨角度减小，向前靠拢为屈；反之为伸(如肘关节的屈伸运动)。在人体发生中，因下肢肢芽前面向内侧旋转，故成体膝关节运动时，胫腓骨向后靠拢股骨，角度减小为屈；反之为伸。同样，足背向小腿前面靠拢为屈(又称背屈)；反之为伸(又称跖屈)。当关节在矢状轴上运动，靠拢正中面、角度减小为收，远离正中面，角度增大为展(如肩关节的收展运动)。

(3) 旋转运动：围绕垂直轴运动时，骨的前面转向内侧为旋内；反之为旋外。但桡尺近侧和远侧关节的联合运动则称为旋前(手背向前)与旋后(手背向后)。

(4) 环转运动：是骨的一端在原位转动，另端作圆周运动，全骨的运动轨迹为一个圆锥体。凡能进行额状和矢状双轴运动的关节，均可作环转运动(如肩关节和桡腕关节)。

据骨运动学和关节运动学的研究，所有关节的关节面，在形态上都是并不标准的几何图形，因而不存在简单的、单一而固定的运动轴，而是在运动的不同阶段有不断变换的运动轴，即每个关节都有一个较复杂的、特有的运动力学轴。关节运动学研究表明，每一关节相对骨处在特定位置时，可找出一个最稳固的紧密嵌合位，此时，作用于该关节的肌群一般无肌电活动(如站立时的下肢关节)；还有另一个最不稳定的最松连接位，此时，肌电表现为活动状态。

关节的血管　关节邻近的动脉发出关节动脉，在关节周围组成动脉网，进入关节后与骨膜动脉支吻合，形成位于滑膜附着缘的滑膜下关节血管网(环)、关节囊深面的囊下吻合以及囊周吻合等。再发出细支供应纤维层及滑膜，滑膜有丰富的血供。关节软骨无血管。关节盘仅其边缘与滑膜接壤部有少许毛细血管襻状结构。韧带的血管多与其纤维的方向一致，但其间有横向吻合，静脉与动脉伴行。

关节的淋巴　关节软骨无淋巴管。关节囊各层都有淋巴网，小淋巴管彼此吻合，并与附近的骨膜淋巴管吻合。最后汇入关节附近的深部淋巴结。

关节的神经　关节软骨无神经分布。来自血管壁的神经丰富，主要为内脏神经。支配与某关节运动有关肌群的躯体神经干，除发出皮支分布到该肌群止点表面的皮肤外，也发出关节支到该关节。韧带、关节囊的纤维层和滑膜有感觉纤维分布，而本体感觉纤维分布于韧带和纤维层。

关节的年龄变化　可发生在组成关节的各结构，其中以关节软骨的年龄变化最为明显。表现为硬度、脆性和不透明性增加；表面粗糙程度增加，有直径达 200—400μm 的深坑，20—45μm 的小凹和细小不规则的裂片状突起；软骨细胞耗氧量降低，基质含硫量改变，原纤维变粗等；关节软骨的中心带变性，四周(特别是在滑膜与关节软骨交接区和肌腱、韧带附着处)增生变化明显，并常为骨代替，形成骨赘。以上变化也可发生在较年轻人的关节中，故可能与关节活动过多或失常运动有关。

关节的疾病　关节疾病的发病率相当高，可分为关节炎和关节病两类。

(1) 关节炎：其发病过程开始于关节囊的滑膜层，由细菌引起的(如化脓性关节炎、结核性关节炎)大多仅累及一个关节，由异体或自身抗原引起的(如类风湿关节炎、强硬性椎关节炎)则通常出现多个关节发病。在关节的炎性疾病中，结核性关节炎多发生于儿童及青少年，以累及膝关节和髋关节等大关节为多；类风湿关节炎多见于女性中青年，以累及指关节和趾关节等小关节为多；痛风性关节炎属家族性的遗传性疾病，多发于男性，常首先累及踇趾和手指的小关节，而后可累及膝、肘和腕关节等大关节。

(2) 关节病：由原发性关节软骨损害引起，包括软骨物质代谢障碍引起的原发性关节病、痛风和褐黄病等引起的代谢性关节病以及感染和创伤等引起的继发性关节病。还有临床上十分常见的膝关节半月板病和脊柱的椎间盘病等。

骨骼肌

骨骼肌又称横纹肌，是附着在骨骼上的肌肉，具有收缩和舒张的功能。由于其活动受意识支配，有时也

称随意肌。构成骨骼肌的基本成分是骨骼肌纤维，即骨骼肌细胞，在显微镜下显有明暗相间的横纹结构。每个肌纤维都由非常薄的结缔组织（即肌内膜）包绕，若干肌纤维又被肌束膜包裹成为肌束，肌外膜则包裹整个骨骼肌。人类的骨骼肌（简称肌）共有600余块，约占体重的40%。每块肌都由无数肌纤维构成，有其自己的血管神经，故每块肌都是一个器官，肌的大小和形状随功能而异，最短的仅1mm左右长，最长的可达60cm。按其起止点的不同，又可分为骨骼肌和皮肌，后者仅见于人类的面部、颈部和手掌部。

肌分为肌腹和腱（或腱膜）两个部分。肌腹具有收缩功能，主要由肌纤维构成，是产生力的部分，其两端借腱或腱膜通过骨膜附着于骨（皮肌则止于皮肤）；腱或腱膜不能收缩，是由致密结缔组织构成，是传递力的部分，有时长大，有时短小，甚至肉眼看不见。肌的血液由邻近动脉的肌支供给，并由与肌支伴行的静脉引流出肌。肌的神经是混合性神经，往往与动脉的肌支一起进入肌内，其进入处称为神经血管门。肌内还有毛细淋巴管网，汇成淋巴管后，伴随肌的静脉出肌。骨骼肌收缩牵动骨，引起运动，所以是运动器的主动部分。

肌的血管　肌的主要动脉进入肌腹后，在肌束膜内反覆分支，小支与肌束平行，并有横支吻合至肌内膜构成毛细管网，以后汇为静脉，伴动脉出肌。核素钠示踪方法研究还发现，肌内除上述营养循环以外，还有非营养循环的血管进入肌外膜和肌束膜，它们缺乏毛细管，但有丰富的动－静脉吻合。血管对各肌的供应及在肌内的分支吻合情况因肌而异。动脉来源单一的肌，如腓肠肌和肱二头肌等，容易因血管的伤病而受损害；反之，动脉来源多的肌，如比目鱼肌和小腿前群肌则不然。腱的血供远不如肌腹丰富。腱的抗张力甚强，横断面为1cm^{2}的腱可承受600—1 000kg的张力。

肌的神经　每块肌都有神经支配。神经主要包含感觉纤维和运动纤维两种成分。头部和颈部的某些肌肉由脑神经支配，躯干的固有肌直接由脊神经分支支配，四肢肌则由相应的脊神经前支形成的丛发出分支支配（如上肢肌由臂丛发出的分支支配，下肢肌由腰骶丛的分支支配）。人类的骨骼肌起源于体节的中胚层（生肌节）、鳃弓和肢芽。肌肉的神经分配早在胚胎发生过程中就已经形成，胚胎发生中肌发生迁移与融合，但其神经支配仍保持其起源部位的特点，故可从肌肉的神经支配来了解肌肉的胚胎发育过程。神经进入肌的神经血管门后在肌束膜内一再分支，经肌内膜达肌纤维。神经的α纤维至肌梭外的肌纤维，γ纤维分布于肌梭内的梭内肌纤维。一个神经元的轴突最后分布于一定数量的肌纤维，并构成运动终板，此神经和它支配的肌纤维合称为肌运动单位。作精细运动的肌（如眼外肌），肌运动单位很小，只包括6—12个肌纤维；而下肢肌的一个肌运动单位包括的肌纤维可达2 000个。因此，支配某块肌的神经的粗细程度，不取决于该肌的体积大小，而是取决于该肌的运动复杂程度。通常，一块肌肉的若干肌运动单位轮流收缩，维持一定的肌张力；肌工作时则有更多的运动单位参加。肌如失去神经支配，功能即丧失。进入肌的神经中，还包括40%的感觉纤维，其中有髓的α纤维分布于肌梭和腱器，接受本体感觉；无髓的痛觉纤维随运动纤维分布。另外，无髓的自主神经纤维随血管分布，支配其平滑肌。神经血管门在体表上的位置称为运动点，受电刺激时能引起全肌的收缩。

肌的形态　按外形可分为长肌、短肌、扁肌和轮匝肌四类；按肌束排列方向与肌长轴的关系可分为带状肌、半羽肌、羽肌和多羽肌等。带状肌的肌束与肌长轴大致平行，如缝匠肌；半羽肌肌束与肌长轴成锐角相交，且排列于腱的一侧，如半膜肌；肌束在腱两侧与肌长轴相交成锐角的是羽肌，如股直肌；多个羽状排列的小肌则集合为多羽肌，如三角肌。有的肌有多个起端，如肱三头肌；有的肌有两个肌腹之间以腱相连，如二腹肌；有的肌一端止于皮肤，收缩时使皮肤活动或起褶，为皮肌；有的肌起止点在一起，其肌束呈环形排列，能关闭孔裂，称轮匝肌。

肌的功能　骨骼肌通常以其起止端附着于不同的骨，越过一个或多个关节，收缩时牵动骨和关节发生运动。肌的较为固定的端一般为起点，运动时移位的端为止点，所谓的起止点可以互换。肌纤维收缩时，可缩到原长的2/3—1/2。肌收缩力的大小和幅度与肌纤维的多少和排列形式有直接关系。带状肌的肌纤维相互衔接的链长，其收缩幅度就大；而肌纤维斜行排列的羽状类肌，收缩幅度就小，但因纤维数目多，故收缩力大。肌纤维的多少常以通过该肌全部肌纤维的横断面积，即所谓的生理横断面积来代表。

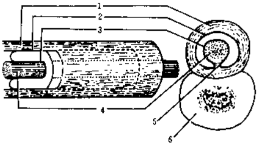
肌的活动采取三种杠杆形式：①平衡杠杆：支点（关节）在力点（肌止点）与重点之间（如寰枕关节允许头的仰俯）。②省力杠杆：重点在力点与支点之间，力臂大于重臂（如发生在踝关节的提足跟活动），较省力但运动幅度小。③速度杠杆：力点在支点与重点之间（如手拿重物时的屈肘运动），重臂比力臂长，较费力但运动的幅度大。此外，关节附近的短肌除引起运动外，还有稳定关节的功能。

通常完成一个动作不是仅有一块肌参加，也不是一群肌参加，而是由不同群的肌参加。同一群的肌起相似的作用。身体各部肌群的配布，与该部关节运动轴的性质与多少密切相关。例如，双轴的桡腕关节周围，配布屈、伸、收、展四群肌组；多轴的肩关节周围，则除屈、伸、收、展肌组外，还有排列在垂直轴相对侧的旋内和旋外两群肌组。有些肌（或肌组）与两个或两个以上的轴发生关节，就能作两个或两个以上的动作。如

前臂的尺侧腕屈肌，在屈腕时属屈肌组，在腕内收时，又属于收肌组。故一块肌(或肌组)能产生何种运动，可按其在排列上与有关关节运动轴的关系来确定，对一个多轴关节而言，具有斜行肌束的肌，因往往同时与几个轴发生关系，故常能产生多种运动。如胸大肌可使肩关节作屈、内收和旋内等动作。

发动并维持某一运动的肌(或肌组)称为原动肌(或肌组)。产生相反活动力的肌(或肌组)称为拮抗肌(或肌组)，它能防止原发运动过猛过远。防止原动肌产生不必要活动的肌称为协同肌(或肌组)。上述各肌(或肌组)发生作用时，保持各肌起点骨或身体某一部分固定不动的肌(或肌组)叫做固定肌(或肌组)。所有这些肌均在神经系的支配调节下产生有效和协调的运动，各肌在运动中所起的具体作用，常以某一特定的活动为前提，当活动形式改变时(如屈改为伸)，则各肌肉的作用也有相应的改变。要全面实际地考虑运动问题，必须把经常作用于人体的重力计算在内。通常所指的某肌的功能，是指该肌作为原动肌时所起的作用而言。

肌的辅助结构 肌的辅助结构多发生于肌周围的结缔组织，在结构上与肌紧密关联，在功能上有利于肌的工作，包括筋膜、滑膜囊、腱鞘、肌滑车和籽骨等。



腱鞘模式图

1. 腱纤维鞘 2. 腱滑膜鞘壁层 3. 腱滑膜鞘脏层 4. 肌腱 5. 腱系带 6. 骨

筋膜 包括所有位于皮下，包被在肌、腱、血管、神经和脏器的外面或位于它们之间的结缔组织。在身体的不同部位，其厚度、密度、含脂肪的量、胶原纤维和弹性纤维的比例、所含组织液的成分等也有所不同。筋膜包括浅筋膜、深筋膜和浆膜下(外)筋膜三部分：①浅筋膜：也称皮下筋膜，紧位于皮肤深面，形成包被全身的一个连续层。其浅层富含脂肪，脂肪的量因部位、性别、年龄和营养状况等因素而有不同；深层为膜性层，不含或少含脂肪，而有较多的弹性纤维。浅、深两层结合，但可以解剖分离(如腹前壁的下部，两层分界较明显)。浅血管、皮神经、浅淋巴管、乳腺和皮肌等都位于浅筋膜内。浅筋膜具有衬垫、保温、贮存脂肪并表现第二性征的功能。②深筋膜：是以胶原纤维为主要成分的纤维性结缔组织膜。厚薄因部位而异，有时与韧带、骨膜和肌外膜融合；有时包被血管神经而形成血管神经鞘；四肢与躯干的某些部位发达的深筋膜深面，常作为肌的起处。各肌表面均有较薄的深筋膜将各肌分开，而肌群之间的深筋膜可发育为致密的肌间隔，它向深处融合于骨膜，向浅面连于浅层的深筋膜，从而构成骨－筋膜鞘，将肌群隔开。神经和血管沿肌间隔走行。在腕和踝部，深筋膜局部增厚，形成横位的支持带或环形的韧带，约束长腱。③浆膜下筋膜：位于体腔的浆膜之外。内脏器官表面的结缔组织也属于深筋膜，若器官被浆膜覆盖，则深筋膜成为该器官的浆膜下层。在胸、腹和盆腔的某些部位，深筋膜增厚与浆膜一起形成韧带、襞或索。全身的深筋膜是一个相互延续的系统，脓液常沿其间隙扩散。

滑膜囊 是密闭的结缔组织囊，内面衬光滑的滑膜，外面与周围的结缔组织相连。囊内有少量滑液，有些滑膜囊与关节腔相通。滑膜囊多位于两个紧密接触而又相互滑动的结构之间：皮下囊位于皮肤与骨突起之间(如髌前皮下囊)；肌下囊位于骨、腱、韧带等与肌之间(如三角肌下囊)；腱下囊甚多，多位于腱与骨、韧带或其他腱之间(如肱三头肌腱下囊)。其功能均为减少摩擦，利于运动。

腱鞘 是由位于手、足的长肌腱周围的深筋膜构成的。鞘壁接触骨的一面与骨膜融合。外层为致密纤维组织结构，称为腱纤维鞘；其内是双层的腱滑膜鞘，腱滑膜鞘常较纤维鞘为长，滑膜鞘的内、外两层延续处形成的纵行的腱系膜(或称腱系带)或窄条状的腱纽，营养腱的血管等行于其中。腱滑膜鞘的外层(壁层)紧贴纤维鞘内面；内层(脏层)包裹腱，两层之间含少许滑液，在腱活动时有减少摩擦的作用。滑液由滑膜渗出。

肌滑车 是由深筋膜构成的襻。附于骨，圈住腱，腱通过滑车转变方向。滑车起定滑轮的作用。

籽骨 籽骨是发生在腱内的小骨，直径常仅数毫米，特大的籽骨是髌骨。籽骨有一面正对该腱绕过的骨，他们的相对面都由透明软骨覆盖。其周围的深筋膜形成滑液囊，附于软骨周围，形成小关节。有时腱可融合于关节囊，籽骨由透明软骨覆盖的面便参与关节的组成(如髌骨之于膝关节)。籽骨的功能与防止压迫、减轻摩擦和改变肌的牵拉方向有关。

骨骼肌的疾病 可分为下列几类：①神经源性疾病：由支配肌的神经障碍或疾病引起，见于中枢或周围神经病变时，表现为肌萎缩。②肌病：包括所有骨骼肌本身病变引起的疾病(如先天性肌病、线粒体性肌病和肌营养不良症等)或由全身性疾病引起的肌病(如代谢性、内分泌性、缺血性、血管炎性、中毒性肌病等)。③运动终板疾病：伴相应的兴奋传导障碍(如重症肌无力)以及炎症和肿瘤等。

骨骼肌的组织结构及肌丝滑动学说 参见“肌肉组织”条。

运动调节

机体的正常躯体运动(包括日常生活活动、劳动、体育运动、技巧运动等)主要靠骨骼肌的收缩而使附着的骨骼、关节移动而发生移位性运动。这些骨骼肌收缩包括随意运动、肌紧张、姿势反射、平衡、协调等方面。机体运动过程中,还可以出现疲劳或乏力等现象。

随意运动 指令首先发自大脑皮质运动区,通过锥体束、锥体外系以及各级脑中枢的共同活动而完成一定的动作。有关锥体束、锥体外系以及各级脑的运动调节功能请参阅神经系统的相关条目。

肌紧张 肌紧张是指缓慢持续牵拉肌腱时发生的牵张反射。其表现为受牵拉的肌肉发生紧张性收缩,阻止被拉长,而不表现明显的动作,这是由于一块肌肉的运动单位交替性收缩而非同步收缩,因而也使肌紧张能维持持久而不疲劳。肌紧张的最低级中枢在脊髓,有完整的反射弧,但整体时受脑各高级中枢调节。以直立姿势活动为主的人体,伸肌所受的重力牵引最强,伸肌的肌紧张也强,伸肌也被称之为抗力肌。肌紧张是机体正常姿势和一切复杂运动的基础。

姿势反射 中枢神经系统调节骨骼肌的肌紧张或产生相应的运动,保持、调整身体在空间的姿势,此类反射总称为姿势反射。牵张反射、对侧伸肌反射是最简单的姿势反射。此外,还有较复杂的姿势反射如状态反射、翻正反射、直线或旋转加速运动反射等。

状态反射 头部在空间的位置改变以及头部与躯干相对位置改变时,可以反射性地改变躯体肌肉的紧张性,这种反射称为状态反射。状态反射包括迷路紧张反射与颈紧张反射。在正常人体,由于高级中枢的存在,这类基本反射被抑制而不易表现出来,因为它们在去大脑动物中,表现得最为明显。

翻正反射 一般是指四肢直立的动物,如将它翻过身来,它可能通过一系列反射活动而翻正到原位的反射。最先是由于头部位置不正常,视觉与耳石器官感受刺激,从而引起头部的位置翻正,头部翻正以后,头部与躯干的位置关系改变,使颈部关节韧带或肌肉受到刺激,从而使躯干的位置也翻正。

机体的平衡 机体的平衡是指机体运动过程中能调节骨骼肌的肌紧张和收缩,使机体的重心保持在机体的中心而得以平衡,不至于摔倒。这种平衡功能与小脑的功能有着密切关系。

动作协调(共济) 机体的动作要协调才能完成某一动作。最典型的动作是表现在穿针过程,需要两手的协调动作,在眼视觉的协助下,通过新小脑的调节,使一只手所拿的线能穿入另一只手所持的针孔中。如果新小脑功能障碍,就会出现肌肉在完成动作时把握不住动作的方向(称为意向性震颤)。这种现象称为小脑共济失调。

随意运动的及时终止 随意运动的及时终止要依靠纹状体的调节。实验证明当刺激皮质运动区的同时也刺激纹状体的尾核或苍白球,则皮质运动区发出的运动反应即被迅速抑制;因此设想,当尾核或苍白球发生病变时,则皮质发动的运动将不能及时终止,从而导致连续不自主地运动过多。

总之,机体的运动是一个复杂过程,要靠脑各级中枢通过纤维联系的调节而完成所需要的行动,并能维持机体姿势平衡,动作协调。

疲劳(fatigue) 是指在活动或运动以后一种异常程度的耗竭,疲劳可以是局部的或全身的,也可以是急性的、亚急性的或慢性过程。很多全身不适至少也会导致短时间的全身性乏力,没有心思,而且在工作中很容易耗竭,很多正常人在继发性病毒感染后也会有类似的感觉。重病患者更容易产生疲劳。例如在巴彬斯基(Babinski)征阳性、多发性硬化症都具有中枢性异常的病变,疲劳是很明显的症状。重症肌萎缩的一个特殊体征就是在某一组肌肉反覆活动后即很容易疲劳,而且其力量也很快下降。局部周围性运动神经病变,神经根病,或者早期肌病等常伴有不太易测出的肌肉疲劳。有些慢性疲劳并不能用全身性或肌肉神经的因素解释,很可能是一种精神性因素,但不太可能是真正的无力。急性疲劳常常有明显的代谢性的或肌肉、骨骼的原因。可以由急性不适发展而来,更常常是由于肌肉不正常的过度活动而引起。所有肌肉或神经肌肉的无力可以使那部分的肌肉发生疲劳的阈值降低。

乏力(weakness) 是一种丧失力气,通常是自称不能完成一种特异而熟悉的动作。特别是在上运动神经元功能障碍时,在不知不觉中发展成无力。自己可毫无感觉而经旁人发现或在体检时才发现。某些形式的乏力是诊断某些疾病的一个有效步骤。力量丧失可以发生于肌肉、神经肌肉接头、外周神经根或前角细胞、上运动神经元、基底神经运动系统,甚至在癔症或者恶性肿瘤患者也会发生。乏力主要来自肌肉,也能间接涉及运动系统而反映全身代谢性功能失调,例如在低血钾、甲状腺功能亢进或甲状腺功能低下,某些药物中毒或是由于癌症饥饿等所引起的消耗。骨或关节发炎引起的疼痛,也可引起局部的、非神经源性的无力,可以看作是一种精神性保护机制,以减轻该处的疼痛及进一步的活动。感觉系统功能障碍也会引起乏力。

无力(asthenia) 是一种非特异性的、长期的、无力的感觉。有无力感觉的人常常在工作开始前就有,或者表示对开展某一工作需要较正常地用力时。他们厌恶活动,怕不能承担工作,是一种既反映生理性的也反映心理性的症状。他们活动减少有时很难测出,有时则确实存在。例如在轻症肌无力或在急性多发性神经炎病变的早期,或是在肌病变或甲状腺中毒症时伴有

明显的无力。这症状也伴随小脑外侧功能障碍，可能反映新皮质结构环路的损伤。在帕金森（Parkinson）病患者也常伴有在始动时的困难。

骨骼肌收缩

骨骼肌收缩时会产生张力改变及长度缩短等方面的机械变化，以完成一定量的物理功，从而实现躯体运动或对抗外力作用的功能，同时释放出热能。由于刺激的方式，肌肉的特性及所处的状态不同，肌肉收缩将表现不同的形式和速度。

骨骼肌收缩的表现形式

等张收缩与等长收缩　如果肌肉只有一端被固定，另一端可以自由运动而且负荷一个恒定的重量，则肌肉受到刺激而收缩时，只要负荷小于它所产生的力，肌肉就会缩短而张力几乎没有改变，这种形式的收缩称为等张收缩，这时肌肉所作的功为缩短的距离与提升的重量或与肌肉用来克服外加阻力的力的乘积。

如果肌肉的两端或其肌腱都被固定不能自由运动，肌肉受刺激而收缩时就不能缩短而只产生张力的变化，这种收缩称为等长收缩。肌肉在作等长收缩时，由于它所产生的力不使负载移动，所以没有作功。不过此时肌肉内部有些肌小节实际上有缩短，从而将另一些肌小节拉长，只是因为对肌小节作的功与施于另一肌小节的功相等。因此可以认为整个肌肉和肌纤维没有作净功。另一方面，由于肌肉是收缩单元和非收缩单元的弹性体串联，等长收缩时收缩单元还是对抗负荷而缩短，因此也作了功，这部分功常被称为内功。

正常人体内的肌肉收缩一般都是混合形式，即既改变长度也改变张力，不过有偏重于等张或等长收缩的。如肢体的自由屈伸主要是等张收缩，用力握拳时的肌肉收缩则主要是等长收缩。

单收缩与强直收缩　给肌肉一个能引起一次动作电位的刺激，肌肉将产生一次迅速的收缩，称为单收缩。如果是等长收缩，则可见肌肉在单收缩时张力很快增高并达到一定值，然后较慢地衰减。当肌肉的张力已经恢复到它的静息值时再加一次同样的刺激，可以引起另一次相同的反应。如果相继而来的刺激的间隔较短，那么在两次反应之间张力就不能恢复到其静息值，亦即对每次刺激的张力反应在一定程度上是叠加的。最后，当刺激间隔足够短时，肌肉产生的张力融合而到达一个最大值，张力记录上不再显示出个别刺激引起的波动，这时称为融合或完全强直收缩。当刺激频率大于引起一串单收缩而又小于引起完全强直收缩的频率时，产生非融合或不完全强直收缩。

负荷　肌肉在收缩前和整个收缩过程中都载荷着重量，称为前负荷。如果肌肉在开始收缩时没有负荷或负荷很轻，只是收缩开始后才遇上较大的负荷，称为后负荷，后负荷的目的是使肌肉在作功前能够先使肌肉结构中复杂的纤维弹性系统拉直，因而可以在较单纯的形式下观察收缩成分的特性表现。

长度－张力关系　将一块肌肉或一根肌纤维在静息状态下拉长，则其静止张力或被动张力将增大（图1A）。这个纯弹性性质主要来自细胞中肌原纤维以外的弹性组织，包括肌膜在内。当肌肉长度增加不到30%时，这种被动长度－张力曲线一般是可逆的；肌肉被动拉长到超过静息长度（即相当于在体内静息时的长度）约50%时则主要决定于肌膜，曲线也成为不可逆。

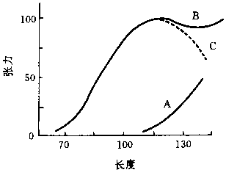


图1　肌肉长度和收缩张力的关系

纵坐标和横坐标的100分别为最大收缩张力和静息长度

A．被动伸长的张力　B．主动收缩时表现的张力

C．B和A之差，表示收缩单元的性状

如果肌肉固定在静息长度，用外加刺激使之作最大强直收缩，这时所产生的主动张力比肌肉长度大于或小于静息长度时所能产生的要大（图1B）。当牵拉程度高时总张力也增加，这是由于被动成分起作用所致，在考虑收缩引起的主动张力时，应将这一部分除去（图1C）。

力－速度关系　肌肉的最大收缩速度和负荷有关系。负荷越大，收缩速度越慢，不过两者之间的关系不是线性的（图2）。Hill曾提供一个经验公式来描写这个关系。

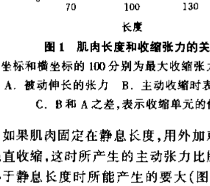


图2　肌肉最大缩短速度与负荷的关系

纵坐标和横坐标都用相对尺度

$$(P+a)(V+b)=\text{常数}=(P_0+a)b \quad (1)$$

或

$$V=(P_0-P)b/(P+a) \quad (2)$$

式中 $V=\dfrac{dX}{dL}$ = 速度；

P_0 = 等长收缩张力；

P = 加于肌肉的力；

b = 常数 = $\dfrac{aV_0}{P_0}$，其量纲为速度；

a = 常数，其量纲为力；

V_0 = 没有负载时的最大速度。

从式(2)可以看出，力和速度的关系是双曲线型的。

长度－速度关系　式(1)、(2)和图2是肌肉从同一初长度开始收缩时得到的。如果肌肉的初长度不同，那末，虽然负荷相同，但收缩速度也将不同，将这个因素考虑在内，式(1)应修改为：

$$(P+a)(V+b)=[P_0(L)+a]b \qquad (3)$$

即 P_0 是初长 L 的函数，不再是一个恒定的常数。从上面的讨论可以知道，肌肉收缩的速度是负荷和长度的函数。

骨骼肌收缩的产热　骨骼肌收缩时化学能将转变为机械能和热。肌肉收缩的产热可分为两个时期：①初发热，出现于肌肉的收缩期内。②恢复热，出现于收缩结束后的恢复期内，又称为迟发热。恢复热的产热率低，但持续时间很长，其产热总量与初发热近似。根据肌肉收缩时期不同，初发热又分为激发热、维持热和缩短热。一块接近静息长度的青蛙缝匠肌在0℃接受强直刺激作等长收缩时，约经0.5s后张力发展到最大，然后逐渐下降。在第一个刺激后100—200ms内即出现快速产热，刺激持续到5s后产热率大体保持恒定。刺激停止后0.5s内，张力和产热率大体都不变，然后再逐渐下降至静息水平。

等长收缩的肌肉做功很少，所作少量内功在舒张时以热(约2mJ/g)的形式释放出来。

在强直收缩过程中，从刺激开始后的发热情况分述如下。

激发热　肌肉活动开始时有一部分产热和肌肉的张力无关，它出现在肌张力变化开始之前，其量约为5mJ/g，称为激发热。将肌纤维拉长到粗细肌丝分开以后，这部分产热仍保留。在不同的肌肉中，它约占肌肉静息长度时等长收缩产热的18%—33%。肌肉兴奋后，与产生张力没有直接关系的过程有：①产生动作电位。②横管膜电容在去极化时放电。③肌浆网系终末小池释放 Ca^{2+}。④Ca^{2+} 和肌钙蛋白结合。⑤肌钙蛋白－原肌球蛋白复合物的构象发生变化。⑥Ca^{2+} 和肌浆网系小管结合。⑦Ca^{2+} 和肌细胞中有很强结合钙离子能力的小白蛋白(parvalbumin)结合。将横管破坏后再刺激，产热只有0.2mJ/g。因此，③—⑦这些和 Ca^{2+} 结合有关的过程，一定在产生激发热中占了重要地位。

维持热　维持热开始于肌肉张力开始变化之时，又可分为易变维持热与稳定维持热两部分。易变维持热其产热率不恒定，稳定维持热在强直收缩过程中其产热率恒定。在持续重复刺激时，肌肉舒张过程的速率逐渐下降，直至易变的维持热的产生较稳定为止。因此易变的维持热看来和 Ca^{2+} 的释放与重吸收过程趋向平衡这个过程有关。稳定维持热的大部分也来自和 Ca^{2+} 的释放及再积聚有关的过程。

缩短热　一块接近静息长度的肌肉接受强直刺激时，如果长度缩短，产热率比不缩短时为大。这部分超过的产热量称为缩短热。缩短热的产生率和缩短长度成正比。

改变肌肉缩短长度，缩短热随之改变。当缩短距离小于10nm或半个肌小节时不产生缩短热。因此，看来缩短热的产生和粗细肌丝之间的相互作用有关。如果横桥不从细肌丝脱开，不产生净缩短热。

神经－肌肉接头兴奋传递　一根运动神经纤维在接近由它所支配的骨骼肌肌纤维即肌细胞时，一般都发出几十根，甚至百根以上的分支。通常一根分支终止在一根肌纤维上，并且只形成一个接点，即神经－肌肉接头(某些慢肌纤维，如眼球外肌中的某些纤维，可形成数个接头)。由神经传来的兴奋就是通过这里传给肌纤维的。兴奋在神经和肌纤维上都同样是以动作电位即电脉冲形式传导的。神经－肌肉接头处的传递是通过乙酰胆碱作为递质而实现的。

接头的结构　神经末梢半嵌入肌纤维表面所形成的凹沟中，上面覆盖神经膜细胞(称 Schwann cell)。通常把肌纤维上与神经末梢相对应的特化部分叫作运动终板。终板区的肌细胞膜又称突触后膜，在结构或功能上都有许多特点：如有规律地形成许多小的皱褶(称突触褶)，缺乏电兴奋性，却具有很高的对乙酰胆碱(ACh)的敏感性等。与突触后膜相对应的那部分神经末梢的细胞膜称突触前膜。前后膜之间存在宽约20nm的突触间隙。间隙内为细胞外液所充满，其中散在一些纤维基质。接头前神经末梢内含有线粒体和大量的直径约50nm的球形小泡，称突触小泡。有资料表明，泡内含ACh，每个小泡内约含1万个ACh分子。突触小泡在神经末梢内沿长轴每隔约1μm处，数百个汇聚成丛，称活化区，被认为是突触小泡将内含的ACh排放到突触间隙中去的地方。活化区隔着突触间隙，准确地与突触褶的凹陷部相对应(图3)。在突触后膜中分布着大量的ACh受体，即能和ACh起反应的蛋白分子。在突触后膜中ACh受体不是均匀分布，在突触褶顶部的密度要比在凹向肌纤维内的底部高出约一百倍。在接头处还有很高的乙酰胆碱酯酶活性。乙酰胆碱酯酶分子主要附着在突触后膜或突触间隙内的纤维基质上。

接头传递过程　当一个神经冲动传到神经末梢时，便引起短暂的内向的钙离子流，使约相当于100个

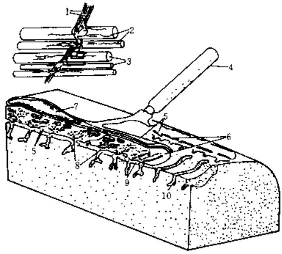


图3 神经肌肉接头的结构模式图

1. 有髓神经纤维 2. 神经末梢 3. 肌纤维 4. 髓鞘 5. 神经膜细胞突起 6. 神经末梢 7. 神经膜细胞核 8. 活化区 9. 突触间隙 10. 突触褶

突触小泡所含的ACh分子,从突触前末梢释放到突触间隙中去,迅速扩散到突触后膜表面,与ACh受体结合,并导致突触后膜对钠和钾离子通透性呈现暂时升高。每个突触小泡内所含的ACh约可打开2 000条离子通道。通透性改变时,由于离子移动所形成的电流使终板区出现短暂的去极化,可用插在终板区的微电极记录下来,即终板电位。终板电位是局部电位变化,当它大到超过肌细胞膜的兴奋阈时,便在肌纤维上引起扩布性动作电位,后者再触发肌纤维内的兴奋-收缩耦联机制,引起肌纤维收缩。被释放出来的ACh,不论是否与受体结合,都迅速地被乙酰胆碱酯酶所分解,成为乙酸和胆碱。胆碱大部分重吸收到神经末梢内,用于ACh的再合成。在神经末梢内含有丰富的胆碱乙酰化酶,再以胆碱和乙酰辅酶A为底物合成ACh,冯德培在30年代即对神经-肌肉接头传递进行了系统研究,是终板电位的发现者之一,他在探讨钙离子和乙酰胆碱酯酶在接头传递中的作用等方面的实验,都是建立接头传递化学学说的有力依据。

乙酰胆碱的释放 英国生理学家Katz等发现在终板区进行细胞内记录时,即使不给神经刺激,也可以在膜电位的基础上观察到一种随机出现的小的电位变化,其振幅约0.5mV,上升迅速,下降缓慢,总时程约20ms,约每秒一次。由于这种电位变化除振幅小和"自发"发生之外,和终板电位极为相似,所以称为小终板电位,设想是由于从神经末梢随机漏出的ACh的作用而产生的,又基于小终板电位有标准化的振幅(分布在0.2—0.6mV之间)和标准化的时程,所以推论它应是由某单位数量的或一个小泡的ACh分子同步轰击突触后膜的结果,并建议把这样的ACh释放,称为量子释放。终板电位也是来自ACh的量子释放,即它是由于神经冲动传到末梢,诱发了多个"量子"同步释放而产生的(量子假说)。当用电子显微镜发现了突触小泡之后,Katz等又假定每个突触小泡内所含的ACh即相当于一个"量子",即量子化的单元是基于包含在一个突触小泡内的ACh分子一道被释放而形成的(小泡假说)。

乙酰胆碱受体 根据α银环蛇毒素能与受体专一结合的特性,已测得接头后膜中的ACh受体数约为10 000/μm^2,一般肌纤维膜中受体仅为5/μm^2。激动剂与受体结合,便能引起膜对离子通透性的改变,设想在膜中存在与受体密切关联的控制离子通透的结构,称为离子通道。重症肌无力病人的肌肉终板处的ACh受体数目减少,是一种受体的自身免疫病。

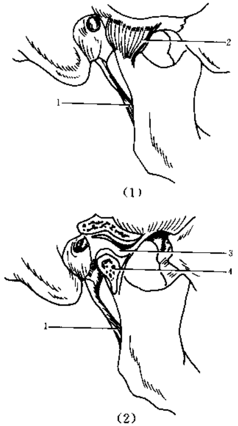
影响接头传递的因素 接头为单向传递,时间上有延搁(0.5—10ms),称突触延搁,主要消耗在从末梢去极化到ACh释放过程。接头传递容易疲劳,并易受理化因素影响。大致有以下几类:①影响ACh释放的因素,如Ca^{2+}缺乏,Mg^{2+}过剩,以及镉、镍离子等都能阻止ACh释放。有类似作用的尚有肉毒杆菌毒素,几种蛇毒毒素(如β银环蛇毒素、虎蛇毒素以及从中国蝮蛇毒分离出蝮蛇神经毒素A等),黑寡妇蜘蛛毒等。另一方面,四乙胺胍以及四氨基吡啶等均促进ACh的释放。②与受体结合从而阻断ACh作用者,如箭毒类非去极化型肌肉松弛药和α银环蛇毒素等。③与受体结合并引起终板区出现持久去极化者,如琥珀酰胆碱等去极化型肌肉松弛药。④选择性地封闭离子通道的突触后阻断剂,如印度环蛇毒素等。⑤胆碱酯酶抑制剂,如溴新斯的明和某些有机磷农药等。⑥阻断ACh再合成的物质,如半胆碱-3,在胆碱乙酰化酶催化乙酸和胆碱合成ACh的过程中,通过与胆碱竞争而抑制了ACh的合成。

颞下颌关节

颞下颌关节(temporomandibular joint)又称下颌关节,是由颞骨的下颌窝和关节结节与下颌骨的下颌头构成的,是颌面部唯一的滑膜关节,也是除三块听小骨之间的连结外,颅骨间唯一的可动关节。该关节结构复杂,运动多样,与饮食、语言和呼吸等重要功能关系密切。由于该关节的损伤及关节病的发病率高,在口腔、颌面外科中,占有重要的地位。

下颌关节是一对左右基本对称的联合关节,其活动有赖于两侧下颌关节的互相配合与协调。当一侧下颌关节病变时,可能引起对侧下颌关节的相应变化。

由于咀嚼方式的不同,哺乳类动物的下颌关节,有不同的运动形式,形态结构也有一定的差异。啮齿类动物下颌关节的运动以伸退为主,反刍类动物以侧向



颞下颌关节

(1) 侧面示关节囊 (2) 剖面示关节盘

1. 茎突下颌韧带 2. 关节囊

3. 关节盘 4. 下颌髁状突

运动为主，食肉类动物以张口、闭口运动为主。人类以杂食为生，其下颌关节兼有张口、闭口、伸退和侧向运动等多种运动形式。更因语言和发音等功能的需要，灵活性也更明显。

颞下颌关节的关节面 与其他大部分关节不同，覆盖下颌关节髁状突和下颌窝的关节软骨为纤维软骨，而不是通常的透明软骨。软骨中胶原纤维的数量较多，且排列紧密，并可见少量弹性纤维的分支，这些可能更利于咀嚼时力的承受。

颞下颌关节的关节囊 人类下颌关节的关节囊较松弛。其纤维层上起颞骨颧突、关节结节前缘、下颌窝内侧缘及蝶骨角棘和下颌窝后缘之间；下止下颌颈的周围。前壁和内侧壁薄弱，后壁和外侧壁较厚。翼外肌的部分肌腱，穿入关节囊，附着于关节盘。除关节盘的上下面和关节软骨的表面，纤维层内面均衬覆一层滑膜。关节囊的上份壁薄而松弛，使颞骨关节面与关节盘的上面之间，有较大的活动范围。关节囊的下份前后方向薄而松弛，内外方向因关节盘的内、外侧附着于髁突的两极而紧张。这种关系有利于下颌头带动关节盘的滑动和下颌头与关节盘下面之间的移动。关节囊在颞骨关节窝后部的附着部位有较大的变化，可分为：①高位附着型：关节囊附着于关节窝后壁的上部，即关节窝后壁的大部分不被包裹在关节腔内。②中间附着型：关节囊附着于关节窝后壁的中部。③低位附着型：关节囊附着于关节窝后壁的下部。此特征与关节腔造影分析和下颌头后退时对窝后壁的压迫程度有关。

颞下颌关节的关节盘 介于两关节面之间的关节内组织称为关节盘。在人类下颌窝和下颌头相对应的关节面之间，存在椭圆形的关节盘。一般认为，下颌关节的关节盘是由纤维软骨构成的，其对着下颌窝和下颌头的上、下区，软骨细胞形态扁平，梭形，似纤维细胞，纤维呈多数与关节面方向平行的排列方式。中区细胞形状不规则，核周染色质明显，胞质内含有丰富的粗面内质网、大量微丝及线粒体。这些细胞常单个或聚集成群，位于大量具有 64nm 横纹的胶原纤维组成的、纵横交错的胶原纤维之间。这些胶原纤维排列紧密，之间分散着少量弹性纤维。但也有人在某些下颌关节的关节盘内找不到任何软骨细胞，完全是由纤维结缔组织构成的。

关节盘的位置相当固定，形态和厚度的变异相当大。一般认为，其周围较厚，而中央较薄；前面薄而后面厚。以关节盘上嵴（盘后部的最高点）为界，可将关节盘分为前、后两部。前部致密，由前向后又可分为前、中、后三带：前带位于关节结节下方；中带位于关节结节后斜面和下颌头前斜面之间，薄而致密，是关节盘的主要承力区；后带最厚，位于下颌头与关节窝顶之间，具有较好的缓冲作用。关节盘后部又称盘后附着或盘后垫（retrodiscal pad），为厚层的疏松结缔组织，含丰富的脂肪和血管，与关节囊的后壁紧密愈合。关节盘的内、外两侧以粗大的纤维束直接附着于髁突内、外两极，称为盘内侧附着与盘外侧附着，这种附着关系使关节盘与下颌头连为一体，既保证了下颌头向前滑动时关节盘随之同步向前运动，又允许下颌头绕其自身横轴相对关节盘进行转动。

关节盘的存在，使下颌关节腔分成上、下两部。上关节腔位于颞骨的下颌窝与关节盘的上面之间，也称颞盘关节；下关节腔则介于关节盘的下面与下颌头之间，又称盘颌关节。前者大而松，后者则小且紧。两个关节不但可以单独存在而不相通，还可以单独活动。一般认为，在胚胎和婴幼儿时期，由于关节盘的完整性，颞盘关节和盘颌关节的关节腔是互不相通的。但也有人发现，年长以后，由于运动功能的磨损和长期承受压力，关节盘的中部可以逐渐变薄甚至穿孔，因此，关节腔的上、下两部之间可以相通。当颞下间隙或中耳的化脓性感染由上方传至颞盘关节时，或迟牙（第三磨牙）冠周炎、下颌骨的骨髓炎由下方传至盘颌关节时，整个下颌关节可变为强硬或僵硬。但在病变初期，患病的关节仍能或多或少地活动，不致完全僵硬。在

生理情况下，关节盘可使两个关节面更为适合，开口时，它随下颌小头前移至关节结节；闭口时，仅恢复原位，故有调节关节运动、缓和及减轻震荡的作用。

颞下颌关节的韧带 下颌关节的内、外两侧均有韧带增强。两者沿下颌头向后下方在下颌颈后交织。外侧上宽下窄，呈三角形的颞下颌韧带与关节囊的外侧壁愈合。其上方起自颞骨颧突的下缘，斜向后下方，止于下颌小头和下颌颈，能限制下颌小头向前方运动。内侧有扁薄的蝶下颌韧带，还有颈深筋膜形成的茎突下颌韧带协助其功能。它们具有悬吊下颌骨，限制下颌头过度运动的作用。颞下颌韧带在闭口、前伸和张口位时，均处于紧张状态，其作用主要是限制下颌头过分向后，以保持关节面和关节盘之间的良好接触关系。蝶下颌韧带在闭口位时松弛，前伸位和大张口位时紧张，尤以前伸位时为甚。故其作用主要是限制下颌过度前伸和过度张口。茎突下颌韧带的作用较弱。

颞下颌关节的肌肉 运动下颌关节的肌肉，主要是4对强有力的咀嚼肌，其排列与下颌关节的运动特点相适应。在发生上，均起源于第一鳃弓。均由三叉神经的运动纤维支配。按其位置可分为浅层的颞肌和咬肌，深层的翼内肌和翼外肌，它们均分布在下颌关节的周围，参与咀嚼运动。咬肌、颞肌和翼内肌的作用是上提下颌骨，使上、下颌的牙齿互相咬合。这些上提下颌骨的肌在力量上比降下颌骨的舌骨肌群要强得多，所以，下颌关节的自然姿势是闭口。而两侧翼外肌同时收缩可拉下颌关节盘连同下颌头一起向前运动到关节结节的下方，所以，翼外肌是张口肌，是舌骨肌群的协同肌，颞肌后部肌束的作用则与之相反，可使下颌骨后退。一侧翼外肌和翼内肌的同时收缩，使下颌骨向侧方运动，因此二肌的定点在内侧而动点偏外侧。若两侧翼外肌和翼内肌轮换收缩，则形成下颌骨向左、右两侧运动，即研磨运动。

从横断面积和重量来看，男性的颞肌与咬肌大于女性，有显著性差异，与肌电活动和力学测定的结果是一致的。翼内肌和翼外肌的重量小于颞肌和咬肌，颞肌与咬肌的重量比约为1.69:1，男、女性无显著差异。

颞下颌关节的血供和神经支配 关节囊前方的血供来自咬肌的动脉，后方来自颞浅动脉和下颌动脉等。关节盘除中部外，均有血管分布。关节囊后部近盘后垫处，有一丰富的静脉丛，其充盈程度与该处组织所受到的压力有关。

关节囊的前壁有咬肌神经或颞深后神经的分支，分别从中部及外侧部进入关节囊，一般认为是混合性神经；后壁、外侧壁和内侧壁则由耳颞神经的分支分布，一般认为是纯感觉神经。胚胎时期的关节盘各部均有神经分布，但在儿童和成人，只有关节盘的周缘才有神经分布。

颞下颌关节的运动 左、右两侧下颌关节为联合关节，同时进行运动。主要运动方式有三种：①开口与闭口时的上下运动。为盘颌关节的运动，发生在下关节腔。开口运动时，由于翼外肌的收缩，牵引下颌小头与关节盘，前移至关节结节；下颌小头沿冠状轴运动，类似屈戌关节。闭口运动时，由于翼外肌松弛，下颌小头和关节盘又复位到下颌窝。在极度开口时，下颌小头移至关节结节而处于不稳定状态，此时如翼外肌过度收缩或下颌骨过度下降时，下颌小头与关节盘可通过关节囊薄弱的前壁，移至关节结节的前方，形成前脱位。②前后运动。为颞盘关节的运动，发生在上关节腔、关节盘和下颌小头作前后移动，向前达关节结节上，往后返回至下颌窝。③侧方运动。同侧为下关节腔的运动，下颌小头沿垂直轴在关节盘的下面旋转；对侧为上关节腔的运动，下颌小头和关节盘前移到关节结节。

下颌运动是颌面部有关肌肉共同作用的结果，咀嚼肌群是下颌关节运动的主要原动力。在尸体的下颌运动研究中发现，在被动运动的条件下，切除肌肉，保留韧带，按下颌各点的运动轨迹，求得下颌运动是定轴转动（仅研究下颌关节最基本的运动方式——张、闭口运动），轴心在髁嵴下11mm处。当将肌肉和韧带都切断后，韧带对下颌骨向后的限制作用消除，此时如保持关节盘不动，运动发生在盘颌关节，张、闭口运动的轴心上移至髁嵴下5.5mm处。

目前临床上应用的殆架大多数是以髁区轴为原理设计的，因为髁区曾被认为是下颌关节运动的轴心。而活体上，张口时髁突向前而下颌支向后；闭口时髁突向后而下颌支向前，髁区并非张、闭口运动的轴心。用摄影法记录得到的下颌运动的轨迹也显示，在生理状态下，下颌并不围绕某个固定的轴心转动，在张、闭口运动时，这个盘颌关节旋转的轴心按一定的轨迹逐步移动。但在医生的协助下或受试者有意识地后退下颌骨时，也可产生类似铰链样的、固定轴心的运动。此时，轴心在髁区，这个人为的转动轴称为人工颌轴（artificial mandibular axis）。而正常情况下，髁突的运动既滑又转，张口开始阶段前滑为主，转动为辅；继而转动为主，前滑为辅。

颞下颌关节疾病 如身体其他关节一样，可因先天性畸形、创伤、化脓性感染、特异性感染、退行性变以及肿瘤等原因而有各种各样的疾病。由于先天性或后天性的原因，下颌骨可有一侧发育不良，下颌支常略短，运动时出现"跛足"现象。此种不对称和不平衡，日久可造成健侧下颌关节也发生功能性或结构性病变。下颌骨的颏部或下颌角遭受暴力打击时，常见发生下颌骨的髁突或颞骨的下颌窝发生间接骨折。髁突因有翼外肌在其颈部附着，故在骨折时且可脱位。化脓性下颌关节炎的病原常来自邻近感染、血运感染和创伤。类风湿性关节炎约有半数会侵及下颌关节。习惯性下

颌关节脱位的基本病因是关节结节过低和关节囊与韧带的过度松弛。其诱发原因则是骤然张口过大，例如大笑或全身麻醉状况下用张口器用力张口等。发生脱位时，患者常呈张口不能、闭口也不能的半张口状态。故未获复位前，饮食、言语以及吞咽唾液等动作皆有困难。由于脱位的基本机制是髁突向前上移动过度，越过关节结节，并被阻于关节结节的前上方，所以复位的原则是使髁突向下向后，再越过关节结节，并再退回下颌窝。

历时较久的下颌关节类风湿性关节炎、习惯性关节脱位和不甚严重的感染性关节炎，均可使下颌关节的关节面和关节盘发生退行性改变，演变为骨性关节炎。此外，牙齿咬合不良、磨牙丧失过多且未膺复以及下颌关节发育不良的患者，日久，关节面与关节盘也可发生软骨损蚀，骨质增生等退行性变，出现骨性关节炎症状。

下颌关节强硬可分为急性与慢性两大类。每类又可分为关节内和关节外强硬两种。急性下颌关节关节内强硬的原因有类风湿性关节炎、淋病性关节炎等；而关节过分强硬则多因癔症，破伤风或口腔、咽、耳、腮腺等处的感染引起的咀嚼肌痉挛所致。慢性下颌关节强硬的原因有先天性畸形、产伤以及髁突和下颌窝的创伤、关节本身或关节附近的感染和肿瘤等。

脊柱

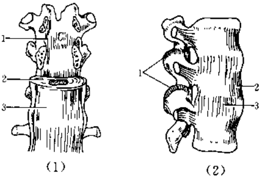
脊柱(vertebral column)位于人体背部中央，是身体的支柱。上部长，承接颅，能活动，并悬挂着胸壁和腹壁；下部短，比较固定，连结下肢带，将身体的重量和所受的震荡传达到下肢。脊柱由24块椎骨(7块颈椎、12块胸椎和5块腰椎)及骶骨与尾骨以关节、韧带和椎间盘等连结而成，是比较复杂的既能灵活运动又相当稳固的结构。

脊柱的功能主要有三方面：支持和承负体重，保护胸、腹、盆腔脏器、脊髓和脊神经，以及保证头颅、躯干和骨盆的正常运动。相邻各椎骨间的活动度甚小，但累积运动相当大，椎间盘在其中发挥了主要作用，各椎骨间的关节主要发挥引导运动的作用。

成人脊柱长约70cm，女性和老年人略短。脊柱的长度还与姿势有关，长时间站立比长期卧床，脊柱可短2—3cm。其原因是椎间盘被压缩和脊柱弯曲的增大。

从侧面看，成人脊柱存在着颈、胸、腰和骶曲，这一方面是进化的结果，另一方面在个体发育中也是随功能的发展而逐渐出现的。凹向前的胸曲和骶曲在胎儿期已存在，凸向前的颈、腰曲则分别在婴儿抬头及坐立时才逐渐出现并加强的。这些曲的形成在形态上的原因是椎间盘的前后部厚薄在不同部位有所差异。这些弯曲使脊柱富有弹性，可缓和行走跳跃时对脑的冲击和震荡，还与人体重心的维持有关。从前面看，椎体从上而下逐渐加大，至骶髂关节突然缩小，这与承受不断递增的体重和承重骤减有关。正常人的脊柱有轻度的侧曲，惯用右手的人，脊柱上部略凸向右侧，下部则代偿性地略凸向左侧。从后面看，椎骨的棘突构成背部正中的纵嵴，两侧与横突等构成的沟槽，容纳坚强的竖脊肌(骶棘肌)。肿瘤、结核、佝偻病以及先天性的椎体缺损等不同骨科疾患，都可引起脊柱曲度的改变。脊柱侧凸引起的原因很多，约80%左右侧凸的病因不明，称为特发性脊柱侧凸，其他可因先天性椎骨发育不全、肌肉瘫痪、疤痕组织挛缩和营养不良等引起，有的主要表现为侧凸，有的以旋转为主，后者治疗更困难。

椎骨的连结　椎骨之间有多种多样的骨连结，包括椎间盘、各种韧带和关节等。



椎骨的连接

(1) 1. 黄韧带　2. 椎间盘　3. 前纵韧带

(2) 1. 关节突间关节的关节囊　2. 前纵韧带　3. 椎间盘

椎间盘　椎间盘是相邻椎骨椎体间的主要连结，也是脊柱中最复杂、最重要的结构。除颈1—2之间外，包括腰5与骶1之间的所有椎体之间，都有这种椎间的纤维软骨结构。因此，成人的椎间盘总数为23个。在横断面上，椎间盘与其所连接的椎体形状大致一样。凡是运动较多的部位，椎间盘较厚，如颈、腰部；相反，在活动度较小的部位，椎间盘较薄，如胸、骶部。在胸部，以中份为最薄，向上、向下逐渐加厚；在骶部，椎间盘骨化使原来分离的5个骶椎完全融合。椎间盘在下腰部最厚，可达17mm左右；在中胸部仅2mm左右。各椎间盘厚(高)度的总和，约为椎体厚(高)度总和的1/4。

解剖学教科书一般描述椎间盘由中央的髓核和周围的纤维环两部分构成，但临床骨科从功能的角度出发，常把介于椎体与纤维环、髓核之间的透明软骨板也包括其中。

(1) 透明软骨板：即椎体的上下软骨面，作成髓核的上下界。在椎骨的发生过程中，椎体的上下面各有一次骨化中心，其周围骨化成骺环，中心则保留为透明软骨板，椎体上下的骨骺与骨体，在5岁以前融合。

软骨板内无血管,可作为半渗透膜,允许水分和营养物质从椎体扩散到髓核。软骨板可以承受压力,保护椎体,其完整性可防止椎体因压力而发生吸收现象。

(2) 纤维环：由胶原纤维和纤维软骨组成,是主要的承重组织。纤维束组成环形的层状结构,近中央处较疏松,向外周逐渐增密;其纤维排成斜行的螺旋状,同层的纤维几为同一方向,与其邻层的纤维成交叉,各与椎间盘平面约成 30°,即相邻层纤维相交成 120°左右的角。同心层排列的纤维环相邻两层之间,借粘合剂样物质相连,环行纤维附着于软骨板。外周纤维附着于椎体者极为坚强,称为 Sharpey 纤维,与前、后纵韧带也紧密相连。纤维环的排列方式与髓核或脊柱活动产生的应力有关。纤维环也含一定的弹性纤维,其包含的弹性蛋白(elastin)是低应变主要的应力负荷部分,能在变形后迅速恢复组织的大小和形状。

(3) 髓核：位于椎间盘的中央部,是一种柔软而富有弹性的胶状物质,约占椎间盘切面的 50%—60%。髓核是胚胎时脊索的残留物,以蛋白聚糖凝胶为基质,其中有分化较差不太致密的纤维网,以胶原纤维为主,并含少量弹性纤维,并包含软骨样细胞。由于糖胺聚糖(粘多糖)的存在,可与水分相结合,髓核可有较高含水量(70%—90%)。出生时含水量最高,以后随年龄增长而逐渐减少。髓核一般位于椎间盘的中部,随其承受的压力而改变其位置及形状,在下腰部较小、偏后,约在椎间盘的中、后 1/3 交界处;在颈部相对较大,含水量也较多,位置靠前。脊柱前屈时,髓核向后;脊柱后伸时,则移向前。儿童髓核的结构与纤维环明显不同,易于区分;老年髓核内的纤维变粗,故与纤维环无明显界线。在髓核与纤维环的交界处有一过渡区,是椎间盘代谢的最活跃区。对物理外力与激素的影响相当敏感,在生长期经常再塑。髓核的扩大依靠对内侧部纤维环的消耗,纤维环在平面上直径的增加则借其周围层的添加。在胎儿和幼儿,椎间盘的上、下面各有背侧、腹侧和轴向三支动脉,它们的分支在发生中的透明软骨板区互相吻合并发出无数小支营养椎间盘,每条动脉各有两条伴行静脉,成人的椎间盘除纤维环周围部有小血管分布外,几乎完全无血管,髓核的营养经软骨板渗透,主要来自具有丰富血供的椎体骨松质,后者与软骨板之间无密质骨相隔。液体经软骨板的渗透,与髓核内的压力大小有关。椎间盘虽然消耗甚少,代谢不旺盛,但营养贫乏,故可能也是其早期退化的原因之一。

椎间盘不但是椎体间主要的坚强连系和支持结构,也是脊柱运动和吸收震荡的主要结构,起"弹性垫"的作用,能承受身体的重力,平衡缓冲外力,将施加于脊柱的力吸收并重新分布。椎间盘受到压缩或牵引后,能很快恢复原来形状。正常椎间盘的耐压性大大强于椎体,甚至已退变的椎间盘也有很强的耐压性。由于髓核是粘胶体,具有粘胶体的某些弹性特性,故椎间盘变形的速度较慢,有滞发现象(hysteresis)。在受到反覆加载或去载的情况下有一种失能的状况,易造成劳损。当髓核受到压力时,可使椎间盘向各方向膨出,并变得扁平,加于其上的力可平均向纤维环和透明软骨板的各个方向传布。椎间盘的内压可将细针管插入髓核,连于压力计而测得。其大小与人的体重、体位姿势和负重情况等有关。体重 70kg 的人,直坐时下腰部椎间盘内压约 140kg,直立时 100kg,坐位并前倾 20°达 190kg,侧卧时为 70kg,仰卧位时仅 20kg。弯腰从地上举起 50kg 重物时,可达 750kg,15 倍于重物。周边纤维环的切线应力约为椎间盘内压力的 5 倍,在椎间盘严重退化者,纤维环负载增大。手术切除椎间盘关节突关节和椎弓根后,椎间盘内压将升高 20%。由于髓核不能压缩,但能变形,对纤维环产生一种围箍张力,当随年龄增大,软骨板渗透性降低,髓核内水分减少时,纤维环受到的围箍张力减小而直接承受的压力增大。因纤维环的构造利于对围箍张力的抵抗而不利于直接承受压力,故这种重力传递机制的改变可能是促进纤维环进一步退化,继而造成椎间盘更加狭窄的恶性循环的一个重要因素。有人把椎间盘所承受的应力分为两种,一种是长久而弱小的压力,如正常的坐、立活动时;另一种是短暂而强大的冲力,如突然跳跃、举重物时,认为前者引起的椎间盘损伤在其负重点处,而后者引起的损伤多发生于结构薄弱处。正常脊柱除前屈、后伸及侧屈外,尚有旋转或扭转运动,其程度主要决定于关节突的关节面形态。这样,椎间盘除承受压缩、伸张力以外,还受到剪切应力,旋转或扭转力对椎间盘的损伤最明显。由于纤维环不是一个均匀的结构,故外周的剪切应力较内部大;由于纤维环并非圆形,外周的剪切应力也不均匀分布,腰段脊柱的轴性旋转中心靠后,最大剪切应力在纤维环的后外角,此处正是纤维环最常受损处。椎间盘和关节突各承受旋转力的 35%—45%,余下约 10%由关节囊和脊柱的韧带负担。

成人的椎间盘可逐渐发生退行性变——髓核脱水和纤维环胶原纤维变性,表现为椎间隙狭窄,椎间盘向周围膨出,在椎体边缘掀起前纵韧带形成唇样变,脊柱不稳,发生退行性脊柱滑脱,椎管(包括侧隐窝)和椎间孔(即神经根管)狭窄,关节突关节退变等。根据纤维环的完整性,可将椎间盘突出分为三型:①完整型:球状、纤维环外层完整。②骨膜下破裂型(剥脱型):椭圆丘状,可高低不平、纤维环在骺环处的附着破裂,突出组织移位至邻近椎体的后面,其上覆盖的纤维环外层和骨膜仍保持完整。③纤维环完全破裂型:突出组织或仅被后纵韧带覆盖,或后纵韧带也破裂,突出物游离于椎管中。时间较长者,后纵韧带自椎体边缘剥脱处可钙化,脱出的髓核内也有钙盐沉着。椎间盘可向不同方向突出:①通过透明软骨板破裂处,在椎体骨松质

内形成施莫结节(Schmorl node),使椎间隙变窄。②朝前被前纵韧带阻挡,较少引起症状。③朝前下。④朝后方突入椎管或椎间孔。少数在中央突出,多数因后纵韧带阻挡而向侧后方突出。腰椎间盘突出症约95%以上发生在腰4—5和腰5—骶1,压迫椎管内的马尾或侧隐窝、椎间孔内的脊神经根,可能导致腰痛和相应的神经症状。

椎间盘的血管分布,幼年比成年丰富,有一些可分布到较深层,随年龄的增长,深层的血管变小变细,13岁后已无血管进入深层。正常情况下,椎间盘的神经也仅分布到纤维环的浅层,纤维环的深层和髓核则无神经分布。病理条件下,如纤维环破裂肉芽组织长入裂缝,神经也可随之进入深层。这些神经末梢的形态多为游离末梢,已证明其化学递质含有P物质和降钙素基因相关肽。椎间盘后面的神经分布多来自窦椎神经(又称脊膜支或Luschka神经),前面和两侧多来自脊神经前支的分支,交感神经纤维也分布到椎间盘的各面。

脊柱的韧带　脊柱的韧带众多,不但连结骨(椎体和椎弓等),也常供肌肉的附着。其主要作用是保证脊柱的自然姿势,允许脊柱适当的正常活动,尽量减少消耗肌肉的能量以及把脊柱的运动限制在一定的范围内和吸收突然加载于脊柱的负荷,从而起到保护脊髓的功能。这些韧带主要有前纵韧带、后纵韧带、棘上韧带、棘间韧带、项韧带、黄韧带和横突间韧带。

(1) 前纵韧带:上窄下宽,位于椎体和椎间盘的前方,上起枕骨的咽结节和寰椎前结节,连于各椎体前面的上、下缘、椎间盘的前面,直抵骶1—2前面。前纵韧带是人体最长的韧带,很坚强,可承受300kg拉力。它由三层纤维构成,浅层跨越3—4个椎体,中层跨越2—3个椎体,而深层仅连接相邻两个椎体,其纤维束紧密附于椎体边缘,但与椎体中腰部连接疏松。正常时能制止脊柱过度后伸。前纵韧带骨化较常见,如发生在颈部,可使食物在食管内通过出现障碍。

(2) 后纵韧带:位于椎体和椎间盘的后方,椎管的前壁,较窄。起自枢椎,向上移行为覆膜,下达骶骨。它在各椎体中腰部较窄,疏松相连,其间隔有静脉丛;与椎间盘连接紧密,并较宽,但仍不能完全遮盖椎间盘整个后部。颈部后纵韧带的深层纤维参与形成钩椎关节的关节囊韧带。后纵韧带上有非常丰富的成丛的游离神经末梢分布,其来源为窦椎神经,包含躯体神经的感觉传入纤维和交感神经纤维。后纵韧带骨化在日本人中常见,在中国和东南亚各国也不少见,但在欧美人中则罕见。男性较女性多见,多见于50—60岁,颈5最常见,其次为颈4和颈6,可无症状,但如造成颈椎管矢径缩小至40%,多出现颈神经根或脊髓受压症状,如手麻、臂痛及痉挛性步态,严重者可引起脊髓半横切症或脊髓中央综合征。其病因多认为与颈椎间盘的反覆慢性损伤,椎内前静脉丛出血钙化有关。

(3) 棘上韧带:是连接第7颈椎及其下各椎骨棘突尖的纤维束,下达骶中棘。颈椎的棘上韧带增厚形成项韧带。腰椎的棘上韧带发育良好,主要为纵行的胶原纤维,深部纤维连接相邻棘突,浅部纤维越过3—4节,能控制脊柱过度前屈。它与竖脊肌含有丰富弹性纤维的腱性起始部密切相连。

(4) 棘间韧带:是张于邻位棘突之间的纤维膜,较薄弱,纤维方向由后下至前上,前部与黄韧带融合。其厚度由下胸部至下腰部逐渐增加,它由胶原纤维和少量弹性纤维、脂肪组织构成,有稳定脊柱的作用。腰棘间韧带损伤多发生于腰4—5和腰5—骶1,造影如发现囊腔或穿孔有一定诊断参考价值。诊断明确者如保守治疗无效,可取腰背筋膜瓣行韧带重建术。棘间韧带由腰神经的后支、内侧支分布。

(5) 项韧带:为三角形的弹力纤维膜,底向上附于枕外隆凸与枕外嵴;尖向下达第7颈椎棘突;前缘附于寰椎后结节和2—6颈椎棘突;后缘游离而肥厚,为斜方肌的附着线,并作为两侧项肌的纤维隔。它与棘上、棘间韧带同源,在人类属退化中的结构。与四足动物相比,人类的项韧带弹性小,项部肌肉也薄弱。项韧带富含弹性纤维,有时还含纤维软骨小结,后者还可钙化成骨,一般不引起症状,应在X线片上注意与棘突的额外骨化点相区别。

(6) 黄韧带:自上位椎板下缘及前面至下位椎板上缘及后面,在后正中线处有一窄隙,容静脉通过。它较宽,将一系列叠瓦状椎板连为一体,构成椎管光滑的后壁。在外侧,它与椎间关节突关节的关节囊相融合,并参与构成椎间关节囊前部,故参与构成神经根管(包括侧隐窝或椎间孔)的后壁。黄韧带呈黄色,主要由弹性纤维构成。脊柱屈曲时,它允许相邻椎板略分开并呈现紧张;后伸时,可稍缩短,但正常时不致皱折突入椎管而造成症状。腰部黄韧带的正常厚度在中线约4mm,侧方约2mm,由腰1—5逐渐增加。因外伤或其他原因发生退行性变时,它可变为坚厚、缺乏弹性的纤维组织,可厚达8—16mm,从而引起椎管或神经根管狭窄的症状。黄韧带在颈部薄宽而长,胸部厚而短,腰部厚而较长。黄韧带内有游离神经末梢分布,但相当稀疏。

(7) 横突间韧带:张于相邻位横突之间,颈部者纤维束较少,胸部者呈索状,腰部分为内外两部:内侧部排列似腱弓保护脊神经后支和伴行血管,其厚度自上而下逐渐增厚;外侧部在上腰段仅为薄的筋膜层,在下腰段参与构成髂腰韧带。20岁以后,横突间韧带多出现退变,表现为出现空腔,发生破裂等,多发生于腰骶部。

韧带的纤维方向一般较单一,其有效负荷以沿纤维方向者为最大。脊柱韧带的安排适应脊柱在静态和

运动时各种复杂的挤压、拉伸和扭曲等应力，而某一韧带只在其具有张力时才发挥作用，各韧带之间的作用是互相制约的。

脊柱的关节　脊柱的各椎骨之间，除有椎间盘、韧带等直接连结外，还有间接连结——滑膜关节的存在。如关节突关节、钩椎关节、寰枕关节和寰枢关节等。

(1) 关节突关节：又名椎间关节，由上一椎骨的下关节突与下一椎骨的上关节突构成，关节面较平，属平面关节，活动度较小。关节囊在颈部较松弛，在胸部较紧张，在腰部增厚。由于各椎骨的下关节突多位于下位椎骨上关节突的后方，故椎间关节突关节都有限制上位椎骨向前移位的倾向。因颈椎关节突关节面略呈水平位，关节囊又较松弛，故外伤时易引起椎骨半脱位或脱位而不伴随骨折。上腰部关节突关节的关节面近似矢状，向下逐步过渡到近似冠状，关节囊韧带也逐渐加强。后部有棘间韧带参与，前部几乎全为黄韧带构成。关节囊的滑膜层有时包裹半月状的内容物，突入到上、下关节面之间，这些内容物包括胶原纤维、脂肪和纤维软骨等，有人称之为“半月板样结构”。关节突关节的“滑膜嵌顿”被认为是腰痛的原因之一。关节突关节作为椎间孔或神经根管的后壁，其骨质增生，可使椎间孔或神经根管发生狭窄，而使脊神经根受到压迫，这种“小关节面综合征(facet syndrome)”在颈部可引起神经根性颈椎病的症状，在下腰部则表现为侧隐窝或神经根管狭窄综合征。由于下位颈椎和下位腰椎都处于活动度大、承受压力大的动静交界处，椎间盘的退变导致的椎间隙变窄多见，故关节突关节承受较大的负荷，最易肥大或不对称，“小关节面综合征”较常见。椎间关节由同侧脊神经后支内侧支发出的关节支支配，每个内侧支支配同一平面和下1—2个平面的关节突关节，故每个椎间关节突关节至少接受同一平面和上1—2个平面的后支内侧支所支配。所以，关节突关节损伤引起的疼痛，往往易扩散而不局限。

(2) 钩椎关节：由颈3—7椎体下面侧方的斜坡与相邻的下一椎体上面侧方的钩突构成的类似滑膜关节的结构。在脊柱的其他节段并不存在。它又名Luschka关节、椎体间外侧半关节或椎体间侧关节。钩突最初较小呈水平方向，7岁以后渐成垂直方向。在钩突发育以前，钩椎关节并不存在。随着颈椎活动度和负荷的增大，钩突的形成，在椎间盘后外侧的纤维环软骨基质中产生了裂隙，出现类上皮组织滑膜，才形成钩椎关节。但对钩椎关节是否属真正的滑膜关节尚存在不同的看法。随着年龄的增长，颈椎间盘退变萎陷，钩椎关节的负荷随之增大，钩突的骨质增生十分常见，并多发生于颈5、颈6或颈7平面。钩突的骨赘向后扩展，可压迫颈髓；向外侧扩大，压迫椎动脉；向后外侧发展，则会累及颈脊神经根，从而出现不同类型的颈椎病症状。钩椎关节接受椎动脉发出的根动脉分支供应，滋养动脉管径约0.1—0.3mm。钩椎关节囊壁内有丰富的有髓和无髓纤维，来自脊膜支和交感神经纤维组成的窦椎神经分支供应。

(3) 寰枕关节：由枕骨髁与寰椎上关节凹构成，关节面呈椭圆形，双侧同时活动，属于联合关节。关节囊松弛，附于关节面周围。囊外有韧带加强，寰枕前膜张于枕骨大孔前缘与寰椎前弓上缘之间，是前纵韧带的最上部分；寰枕后膜连结枕骨大孔后缘与寰椎后弓上缘；寰枕外侧韧带将寰椎横突与枕骨颈静脉突相连。这些膜封闭了寰椎与枕骨之间的裂隙。寰枕后膜被椎动脉穿过入颅，第1颈神经穿出，有时其远侧部分可钙化，形成椎动脉和第1颈神经后方的骨弓。此关节有两个互相垂直的运动轴，在横轴上可作头的屈(俯)伸(仰)运动，总范围约45°；在矢状轴上，可行头的侧屈(侧倾)运动，但范围甚小。也能作环转运动，但不能旋转。此关节的动脉来自椎动脉和脑膜后动脉的分支，神经主要来自枕下神经的分支。

(4) 寰枢关节：位于寰椎与枢椎之间的关节，包括：寰椎下关节面与枢椎上关节面组成的一对寰枢外侧关节；齿突前面与寰椎前弓后面的齿突凹之间的寰齿正中关节和齿突后面与寰椎横韧带之间的寰齿后关节，后两者又总称为寰枢正中关节。寰枢外侧关节相当于一般的关节突关节，属平面微动关节。寰椎横韧带连结寰椎两侧块内侧，其前面中央部有纤维软骨关节面。此四个关节，各有其独立的关节囊，并有以下韧带增强其稳固性：齿突尖韧带，也称齿突悬韧带，由齿突尖连至枕骨大孔前正中缘，甚薄，有人认为系脊索的残余；翼状韧带，起自齿突尖两侧，向外上方，达枕骨髁内面的粗糙部分，并与附近的关节囊融合。是两个较坚强的纤维索，断面呈圆形，直径约8mm，有限制头部及寰椎在枢椎上的旋转和侧方活动；寰椎十字韧带，由横部和直部两部分组成，横部即寰椎横韧带，甚为坚强，犹如一个悬带，将齿突局限于寰椎前弓后面的关节切迹内，与齿突后关节面之间构成的寰齿后关节腔其窄，可防止齿突向后压迫脊髓。枢椎齿突骨折后，如寰椎横韧带完整，可防止其后脱位，如断裂、伸展或薄弱，头将与寰椎一起向前脱位，齿突后移，压迫脊髓，甚至造成死亡。寰椎十字韧带的直部系寰椎横韧带发出的纵行纤维束，上纵束附于枕骨大孔前缘，齿突尖韧带之后，下纵束连于枢椎椎体后面的中部。直部加强横部的坚固性，也有防止齿突脱位的作用；寰枢副韧带，起自寰椎侧块内面，斜向内下，止于枢椎椎体后外侧，也有限止头和寰椎在枢椎上过度活动的作用；前寰枢韧带，从寰椎前弓下缘至枢椎椎体前面；后寰枢韧带，从寰椎后弓下缘至枢椎椎板上缘；覆膜，是后纵韧带向上的延续，稍作扇形附着于枢椎椎体的后面，上行于寰椎横韧带和枢椎齿突之后，止于枕骨的斜坡，两侧与寰枕关节囊融合，构成椎管的前界。覆膜是强韧的薄膜，起

加强寰枢关节稳定性的作用。寰枢关节虽由4个独立的关节构成，但其主要的运动轴只有一个，即通过齿突尖的垂直轴，寰椎与颅骨一起沿此轴旋转，每侧约40°，过度旋转则受翼状韧带等限制。稳定寰枢关节的诸韧带，也张于枢椎与枕骨之间，并甚为坚强，故枕骨、寰椎与枢椎三者之间诸关节一般进行联合运动，起着球窝关节的作用。寰枢关节的动脉来自椎动脉的分支，神经主要来自第1和第2颈神经之间的神经襻的分支。

椎管 上起枕骨大孔下缘，下达骶管裂孔，是由椎体、椎弓及其间的连结构成的骨纤维性管，故椎管的前壁由各椎体的后面与椎间盘纤维环的后面交替构成，内衬后纵韧带；后壁由椎弓板与黄韧带交替构成；两侧壁则为椎弓根和椎间孔。椎管随脊柱的活动而活动，在脊髓的膨大处和脊柱的运动幅度较大处其横断面积较大，且略呈三角形，如颈、腰部，此时，椎管可分为中央部和外侧部（侧隐窝）；而胸部者较小，且略呈卵圆形。椎管容纳脊髓（成人一般下达第1腰椎下缘）、脊髓被膜、马尾（成人一般从第1腰椎下缘起）、脊神经根、脂肪、动脉和静脉丛等。椎管的狭窄可因压迫脊髓、马尾或脊神经根等而引起一系列症状，称椎管狭窄综合征。椎体后缘的骨赘、椎板肥厚、关节突小关节面增生等骨性原因，以及椎间盘后凸、黄韧带肥厚、后纵韧带骨化和椎管内脂肪过多、静脉压增高等非骨性原因，均可能引起或加剧症状。发育性的椎骨狭窄也较常见，但症状的出现往往与以椎间盘退变为先导的脊柱退行性变有关。

椎间孔 由相邻位的椎骨上、下切迹构成其上、下界，前界为相邻的上、下椎体和椎间盘纤维环的后外面，后界是椎间关节突关节及其关节囊。椎间孔实际上是一短管，容纳脊神经根、脊神经节和出入椎管的神经、血管等。脊柱运动幅度较大的节段，椎间孔也较大。椎间孔内出现结缔组织纤维束，将孔分为二个或更多小孔的情况并不少见。颈椎钩突的存在使之参与构成椎间孔的前壁，当椎间盘髓核脱水使椎间隙变小、纤维环向后外侧膨出和钩突骨质增生达一定程度或伴随关节突关节退行变时，均可能使椎间孔狭窄，出现神经根型颈椎病的症状。腰部椎间盘向后外方凸出、伴该处椎体边缘唇形骨质增生、关节突关节退行性变、黄韧带外侧部肥厚或脊椎滑脱等也可使椎间孔狭窄，出现坐骨神经痛等症状。在骶骨前面及后面只能看到与椎间孔相通的骶前孔和骶后孔，分别有骶脊神经的前支和后支通过。

脊柱的运动 脊柱除支持身体、保护脊髓等器官外，还有较大的运动功能。两个椎骨间的连结是很稳固的，运动范围很小，但各椎骨之间运动的总和使整个脊柱的运动范围变得很大。脊柱可作屈、伸、侧屈、旋转和环转等多轴运动。脊柱各段的运动性质和范围不同，主要取决于关节突小关节面的方向和形状、椎体的宽窄、椎间盘的厚度以及韧带的位置和强弱等，与年龄和性别等也密切有关。

（1）颈部：运动范围较大。由于颈椎上关节突的关节面为向后上方的倾斜平面，椎间盘也较厚，韧带较弱，故屈伸运动范围较广，前屈运动在整个脊柱中幅度最大。旋转运动范围约90°，大于腰部，小于上胸部。颈部的屈伸运动主要在寰枕关节发生，旋转运动则主要在寰枢关节。使头颈前屈和侧屈的肌肉有椎前肌群，前、中、后斜角肌以及斜方肌、胸锁乳突肌等。使颈部侧屈的肌肉，常同时使之旋转。使头颈后伸的肌肉有椎枕肌群、头夹肌、颈夹肌、竖脊肌上部（头最长肌、颈最长肌、项棘肌等）以及肩胛提肌、斜方肌上部和胸锁乳突肌等。使头颈旋转的肌肉主要有胸锁乳突肌、斜方肌、夹肌和椎枕肌群等。

（2）胸部：由于胸椎的上关节突近似呈冠状位，两侧与肋骨相连结，椎间盘又较薄，棘突呈叠瓦状等，这些因素限制了胸段脊柱的活动，特别是中段脊柱的运动幅度更小。故胸段脊柱的运动主要是上胸段的旋转运动。

（3）腰部：由于椎间盘大而厚，故可作较灵活的运动。但腰椎近于矢状位的关节突小关节面，虽允许作较大范围的屈伸和侧屈运动，却限制了旋转运动的范围。腰段脊柱的前屈主要由腹直肌和腰大、小肌完成，腰部三层扁肌也参与；后伸的肌肉主要是竖脊肌（骶棘肌），侧屈的肌肉有竖脊肌、腰方肌、腰大肌、半棘肌和腹外斜肌等。腰段脊柱后伸时，由于椎间盘髓核前移，纤维环前厚后薄并向椎管内膨凸，黄韧带受压缩略增厚也向椎管内隆起，故可使椎管容量变小，可能加重腰椎管狭窄症患者的症状。反之，脊柱前屈时，可使症状减轻。在颈胸交接处和胸腰交接处，运动范围最大，故是脊柱骨折的多发部位。

（4）腰骶连结、骶尾连结和尾椎间的连结：只允许作前屈、后伸运动。

脊柱的神经支配 脊柱后方的结构由脊神经后支支配。脊柱背侧的疼痛与它有关。脊神经后支在上下椎骨横突间后行，并分出内侧支和外侧支。前者在腰部要穿过一个位于乳突和副突之间的骨纤维管，并可能在此受压引起疼痛。内侧支支配关节突关节连线（包括关节突关节）以内的所有结构，包括关节囊、肌肉、棘上和棘间韧带以及椎板的骨膜等。外侧支主要分布于关节突关节连线外侧的结构，如横突、横突间韧带、髂腰韧带、横突间肌、胸腰筋膜（腰背筋膜）和肌肉、皮肤等。脊神经后支及其分支间有广泛的吻合。脊柱前方的结构，如椎体和椎间盘纤维环的前面和前外侧面、前纵韧带和肌肉等，由脊神经前支的分支支配。脊柱周围丰富的小动脉、小静脉和毛细血管，都有交感神经的纤维伴行甚至包绕，这些纤维可能也包含痛觉传入纤维。椎管内的结构由窦椎神经支配，此神经由脊

神经的脊膜支和交感神经的纤维两种成分复合形成。窦椎神经的主支较恒定，每一椎间孔内一支，粗细约0.2mm。副支一般不恒定，约2—6支，或来自邻近交感干，或发自脊神经前、后支，甚至脊神经节。主支和副支共同支配椎管内和椎管壁的各种结构。主支常与根动、静脉伴行，主要分布于后纵韧带、硬脊膜前面、神经根袖、椎体后骨膜、椎间盘纤维环后面浅层以及前硬膜外间隙内的血管和疏松结缔组织，神经分布丰富；副支多在脊神经根的后方和上、下方走行，分布到硬脊膜后面、侧面、黄韧带、椎弓前骨膜以及后硬膜外间隙内的血管和疏松结缔组织，分布稀疏。硬脊膜后面、椎间盘纤维环浅层和黄韧带内均有游离神经末梢分布，但远比后纵韧带和硬脊膜前面稀疏，黄韧带尤少。窦椎神经在后纵韧带处发出升支、降支和横支，故与来自上、下节段和对侧的分支有广泛的重叠分布。椎管内组织如受到强烈的伤害性刺激，可通过窦椎神经传入中枢，与腰背痛的发生密切有关，且疼痛很少局限性。

脊柱的血供 脊柱的血供主要来自节段性的成对动脉，如肋间动脉和腰动脉等均发支供给椎骨及其连结。同时，还接受颈升动脉、椎动脉和骶外侧动脉等发出的节段性分支。它们都有小支自前外侧面进入椎骨，而较大的分支通过椎间孔进入椎管（称为根动脉或椎间动脉），再分支支配椎管内诸结构。根动脉及其分支多与窦椎神经及其分支相伴行。这些动脉也都有静脉伴行。在成人，营养椎体的动脉不发出分支进入椎间盘，脊柱的静脉回流由三个互相交通的、无瓣膜的静脉网构成：①椎骨内静脉：椎体的周围静脉注入椎体中央静脉，然后在后纵韧带及骨膜的深面经椎体后部滋养孔汇入静脉窦内，与椎管内静脉相交通。②椎管内静脉：分为三组，即椎管内后静脉、椎管内前静脉和根静脉。根静脉经椎间孔与椎管外静脉相交通。③椎管外静脉：主要回流到椎静脉、颈升静脉、肋间静脉、腰静脉、腰升静脉、奇静脉、半奇静脉和副半奇静脉等，最后到上、下腔静脉系。脊柱的三个静脉网构成椎静脉系，由椎内静脉丛、椎外静脉丛和椎骨内静脉三部分组成，容量约100—200ml。管壁很薄，组织学上难以分为三层，但仍有较少的平滑肌、弹性纤维和较多的胶原纤维。血管口径可略改变，但不易扩张过多。由于这些静脉无瓣膜，血流呈双向性，一旦咳嗽、弯腰等使腹压升高，静脉压可急剧增加，可能加重椎管狭窄症的症状，如静脉壁薄弱异常，甚至可导致破裂引起硬脊膜外血肿。椎静脉系与体壁、盆底和颅内硬脑膜窦都有交通，故可调节和平衡身体不同静脉系的压力差。心力衰竭或门脉高压时，可慢性淤血，造成神经系统的损害。恶性肿瘤的瘤栓，以及气栓、菌栓也可经此途径蔓延，故恶性肿瘤的椎骨转移或化脓性脊柱炎均可由此而来。

肩关节

肩关节（shoulder joint）与髋关节是位于游离上下肢骨与上下肢带骨之间的两大关节，在发生上是同源的。由于人类的直立行走，造成了它们功能上的差异和形态上的分化。

肩关节的结构 肩关节是上肢最大的关节，由肱骨头与肩胛骨的关节盂构成。在日常生活中，肩部的活动实际上并非限于肩关节，而是由肩关节、胸锁关节、肩锁关节、喙锁关节以及肩胛骨的共同运动完成的。

肩关节是人体最灵活的关节，主要决定于两个解剖因素。一是两个关节面显著不相称，关节窝仅能容纳关节头的1/4—1/3；二是关节韧带薄弱，其对关节稳定的作用由具弹力和收缩力的肌肉所代替，使上臂旋内、旋外肌群的肌腱附着于肱骨大、小结节，对肩关节起到支持和保护作用。肩关节的主要功能是运动，其稳固性远不如髋关节。

肩胛骨的关节盂呈梨状，关节面浅小，向前、外、下，与肱骨头的关节面极不相称。关节盂的边缘镶以一圈纤维软骨，名盂缘或盂唇，略增加了关节盂的深度。盂缘的切面呈三角形，其基底与关节面的透明软骨相延续，边缘与关节囊的纤维层相连续。一旦脱落、缺损或关节囊从盂缘边缘撕破，可引起习惯性肩关节脱位。关节盂的上、下各有一骨性突起，名为盂上粗隆、盂下粗隆，分别是肱二头肌长头和肱三头肌长头附着处。

肱骨头呈球状，占圆球面积约1/3，关节面向上、内、后，仅部分与肩胛骨关节盂接触。如肱骨头的后外部缺损，也可引起习惯性肩关节脱位。

肩峰位于肱骨头的上后方，是防止肱骨头向上脱位的重要结构。喙突呈臂状，似作拥抱肱骨头之态。它与锁骨外1/3之间的喙锁韧带和与肩峰之间的喙肩韧带，是防止肱骨头向上内脱位的结构。

肩关节的关节囊纤维层由斜、纵、环行纤维构成。前部的滑膜甚为松弛，约80%的人形成滑膜隐窝，在结节间沟处也向下延伸，并反转包绕肱二头肌长头腱。由于关节囊上部附着于关节盂的周缘，下部附着于肱骨解剖颈，仅在内侧向下至外科颈，故肱骨大、小结节以及外科颈骨折，通常是关节囊外骨折。肩关节囊在内收时呈皱襞状，外展时皱襞减少或消失，由于其下行部分越过肱骨上端的骺线，故在骨骺分离时，肩关节活动常受影响。纤维性关节囊很松弛，其面积较肱骨头大2倍。如将肩关节周围的肌肉去除，可将肱骨头自关节盂向外拉出2cm，故当三角肌或冈上肌萎缩或瘫痪时，因上臂重力的作用，肩关节常自动形成半脱位。关节囊的前部有盂肱韧带的三束纤维加强。关节囊的

上部有小圆肌、冈上肌、冈下肌和肩胛下肌形成的肌腱帽加强，肌腱与关节囊的纤维层彼此紧密融合，一般难以分开。在肱骨结节间沟，更是如此。关节囊下方有腋神经和旋肱后动脉通过，前者发出一关节支到关节囊。该处缺少肌附着，成为关节的薄弱处，肩关节脱位时，肱骨头常从关节囊下方脱出。

肌腱帽的撕裂、磨损、胶原纤维的透明性变和血管及纤维的增生等退行性变，早在20—30岁时即可发生，最易受侵犯的是肩胛下肌腱及冈上肌腱，冈下肌腱较少发生。此种退行性变随年龄递增，其病因除了年龄因素外，目前的研究认为，上臂外展时，肱骨头向上，顶住肩峰的下面，使其间的软组织受到钳夹，而使肌腱帽反覆遭受损伤所致。

肩关节的韧带有喙肱韧带、盂肱韧带和肱骨横韧带等。喙肱韧带为一坚强的纤维束，贴于关节囊上方，有15%胸小肌止点与其相续。它好比肱骨头的悬吊韧带，有约束外旋的作用，并可防止肱骨头向上脱位。肩关节周围炎时，喙肱韧带的挛缩，使肱骨头处于内旋位，限制了肩关节的外展和外旋。盂肱韧带位于关节囊前壁的内面，可分为上、中、下三部，实则是关节囊纤维层致密增厚的深层部分。它起于肱骨解剖颈的前下部，向上向内侧，止于关节盂的盂上粗隆和盂唇，主要起限制肩关节外旋的作用。目前认为，盂肱韧带在引起前方盂唇的脱落和骨赘的产生上起重要的作用。肱骨横韧带为肱骨的固有韧带，横跨结节间沟上方，连接大小结节之间，有一部分纤维与关节囊愈合。此韧带与结节间沟围成的骨纤维性管中，有肱二头肌长头腱通过。所以，它起固定肱二头肌长头腱的作用。

肩关节周围的骨骼肌，对于维持关节的稳定起非常重要的作用，可以把这些骨骼肌分为三类：①主要提供关节运动动力的肌肉，如胸大肌和斜方肌等。它们的瘫痪会影响肩关节运动的力量，但不会引起脱位。②主要提供关节稳定性的肌肉，如冈上肌、冈下肌、小圆肌和肩胛下肌。它们组成肌腱帽，与纤维性关节囊紧密相连，难以分开。这类肌肉瘫痪，常会造成肩关节脱位。如肩胛下肌长度加大或明显松弛，也可能引起肩关节不稳。同时发现，肩关节前脱位时，肩胛下肌腱及冈上肌腱也往往撕裂。③供给动力与稳定关节并重的肌肉，如三角肌。当三角肌瘫痪时，肩关节活动的力量减弱，同时也略有脱位现象。

肱二头肌长头起于盂上粗隆和关节盂的后唇，并作为一部分盂唇，然后向下越过肱骨头进入结节间沟。肱二头肌长头腱可分为三部分：①关节内部分，由盂上粗隆到结节间沟上界，表面包有滑膜。②结节间沟部分：周围包以结节间滑液鞘。③关节外部分：由结节间沟下界至肌与腱的移行部，肱二头肌长头腱是肱骨头良好的悬挂韧带，也是手术时辨认肱骨大小结节的标志，据认为，正常时可耐受70kg的拉力，在进化过程中，随肱骨扭转及结节间沟前移，肱二头肌长头腱在结节间沟的骨纤维管中易遭挤压摩擦；当肩部肌腱帽破裂时，肱二头肌长头腱可直接受肱骨头和喙肩弓的磨损。当上臂突然强力外旋或已内旋的上臂突然强力前屈，尤其在结节间沟变浅者，可造成肱二头肌长头腱自结节间沟滑出脱位，方向一般朝向内侧，可引起肩部强烈疼痛。结节间沟骨嵴或骨赘的经久摩擦，可使肱二头肌长头腱发生退行性变，并可最终断裂。这种断裂，发生在结节间沟部分，而不是通常的肌腹与肌腱移行处，也不是发生在起止点。

肩关节的滑膜层，除了膨出形成结节间滑液鞘，包围肱二头肌长头腱以外，还形成了肩峰下滑膜囊、肩胛下肌滑膜囊以及胸大肌滑膜囊、背阔肌滑膜囊和大圆肌滑膜囊等。它们有的与关节腔相通，有的不相通。介于三角肌深面与喙肩弓和肩关节外侧面之间的肩峰下滑膜囊，在儿童可有一薄隔把它分为肩峰下和三角肌下两部分，在成人则常互相交通。正常时，肩峰下滑膜囊一方面保证三角肌、冈上肌等顺利运动，另一方面保证肱骨大结节顺利通过肩峰进行外展运动。但随年龄增大可发生退行性变，表现为囊壁增厚、粘连，变为数个腔隙。据认为，这是肩关节周围炎形成的条件。某些老年人的肩峰下滑膜囊可以完全闭塞，冈上肌腱可部分断裂或钙化。

肩关节的神经支配和血供　肩关节的神经支配来自肩胛背神经、肩胛上、下神经、肌皮神经、腋神经和胸前神经的分支。在肩关节脱位时，腋神经和肌皮神经都可能受损。肩关节的血供来自肩胛上动脉和旋肱前、后动脉、肩胛下动脉和旋肩胛动脉的分支，非常丰富，血流快，细菌栓子不易在局部停留。

肩关节的运动　肩关节为典型的球窝关节，可作多轴运动，运动范围也很大。若固定肩胛骨，并以肩胛骨平面为准，其屈略大于伸，总和约130°；展大于收，总和约110°；旋外大于旋内，总和约170°；还可作环转运动。上肢的上举，需肩胛骨旋转和肩关节外旋同时完成。当上臂同时外展、外旋不当，可能引起冈上肌损伤，甚至大结节或肩峰的骨折。

运动肩关节的肌肉包括所有跨过肩关节的肩部、臂部和胸部的肌肉。它们首先必须使肩关节稳定，然后才能使其正常运动。使肩关节前屈的肌肉有三角肌前部纤维、胸大肌锁骨部、喙肱肌和肱二头肌；后伸的肌肉有三角肌后部纤维、背阔肌和大圆肌；外展的肌肉有三角肌中部纤维和冈上肌；内收的肌肉有胸大肌、背阔肌、肩胛下肌、喙肱肌、大圆肌、三角肌前、后部纤维和肱三头肌长头；外旋的肌肉有冈下肌、小圆肌和三角肌后部肌纤维。

根据作用于肩关节的肌肉所受神经支配的情况，臂丛上干损伤所发生的Erb-Duchenne型麻痹，由于肩关节屈肌、外展肌和外旋肌的瘫痪，使上臂呈略后伸、

内收和内旋位。

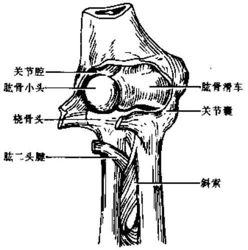
肘关节

肘关节(elbow joint)是位于肱骨下端与桡、尺两骨上端之间的复关节。

肘关节的结构 肘关节实际上包括三个关节:肱尺关节、肱桡关节和桡尺近侧关节,此三个关节在形态和功能上互相密切关联,包在一个关节囊中,应作为一个整体看待。肘关节位于上肢中部,主要起屈伸运动的杠杆作用,直接暴力下易发生关节内骨折。桡骨头的骨折易影响前臂的旋前和旋后运动,而肱骨下端和尺骨鹰嘴的骨折则将影响屈肘和伸肘功能。

肱尺关节 肱尺关节由肱骨滑车和尺骨的滑车切迹构成,属滑车关节,只能作屈伸运动,是肘关节的主要部分。肱骨滑车前部的冠突窝在肘关节屈伸时容纳尺骨的冠突,而后部的鹰嘴窝则在肘关节伸直时容纳尺骨的鹰嘴。肱尺关节后脱位较常见。

肱桡关节 肱桡关节由肱骨小头与桡骨头上面的关节凹构成,属形态上的球窝关节,但因受肱尺关节及韧带等的限制,只能协助肱尺关节和桡尺近侧关节作屈伸、旋前和旋后运动。临床上切除桡骨头后,对整个肘关节的活动无明显影响,有了肱桡关节,桡骨头屈肘时不易后脱位,伸肘时不易前脱位。



右肘关节(打开关节囊前壁)

桡尺近侧关节 桡尺近侧关节由桡骨头的环状关节面与尺骨的桡切迹构成,属车轴关节,只能作旋转运动。桡骨头下部被桡骨环状韧带紧紧包绕,此韧带连于尺骨桡切迹的前、后缘,两者共同形成一个圆弧,前者占 4/5,后者占 1/5,桡骨头即在此圆弧内作旋转运动。幼儿桡骨头的发育不完全,其直径不比其下部的桡骨颈大,环状韧带的支持力量较弱,故当前臂被牵拉过甚时,易引起桡骨头从此骨纤维环中脱出,发生临床上常见的桡骨头半脱位。

肘关节囊 肘关节囊在近侧分别附着于肱骨冠突窝、桡窝和鹰嘴窝的上缘以及肱骨滑车内侧和肱骨小头内侧;在远侧附着于尺骨滑车切迹关节面的周缘和桡骨环状韧带,将上述三个关节包裹在一个关节囊内。因桡骨头与尺骨冠突完全位于关节腔内,故它们的骨折会造成关节腔内出血。鹰嘴骨折可使鹰嘴皮下滑液囊与关节腔相交通。肘关节囊的前、后壁薄而松弛,对肘关节稳定的维持作用不甚重要,但被肱二头肌腱和肱三头肌腱等加强。肘关节渗液时,首先出现在肘后肱三头肌腱的两侧。

韧带 肘关节的韧带主要有尺侧副韧带、桡侧副韧带和桡骨环状韧带等。尺侧副韧带呈扇形,分三束,行于肱骨内上髁与尺骨冠突及鹰嘴之间,中束又称Cooper 韧带,有加深尺骨滑车切迹的作用,其下缘有一裂隙,肘关节运动时滑膜可由此膨出。桡侧副韧带也呈扇形,从肱骨外上髁的下部至桡骨环状韧带。其实质上是关节囊外侧的增厚部分,以稳定肘关节的外侧,并防止桡骨头向外侧脱位。桡骨环状韧带围绕桡骨颈,由坚强的纤维构成,内面衬以一薄层软骨。它呈杯状,上大下小,与尺骨的桡切迹合成一环状的关节窝,容纳桡骨头。此外,在尺骨的桡切迹下缘与桡骨颈之间还有薄而松弛的方形韧带,有支持关节囊下端滑膜的作用。

滑膜 肘关节的滑膜衬于关节囊的内层,与纤维层之间,可有脂肪组织充填,如桡骨头与肱骨小头间、冠突窝与鹰嘴窝内非关节部分的移动性脂肪,可维持关节内压力平衡,起缓冲作用。滑膜的一部分可下延至桡骨环状韧带以下,形成一袋形隐窝,可协助桡骨头的转动。肘关节充气造影可显示滑膜囊边缘不规则,在桡骨头下方滑膜囊突出处常见一带状影缘。肘关节附近的滑膜囊,最主要的是鹰嘴皮下滑膜囊。此处外伤可引起滑囊炎,发生肿胀。鹰嘴骨折时,肘关节囊常与之相通,并因出血而肿胀。

肘关节的血供 肘关节有丰富的血供,血管吻合成网。肘关节周围动脉网由起自肱动脉的尺侧上、下副动脉,肱深动脉的前、后支,起自尺动脉的尺侧前、后返动脉和骨间总动脉发出的骨间后返动脉等吻合而成。因此,必要时,如在肱深动脉发出点以下结扎肱动脉干,或在桡、尺动脉发出返动脉点以上结扎桡、尺动脉干,血液循环仍可维持,此时,此吻合而成的动脉网起相当重要的作用。

肘关节的神经支配 肌皮神经、正中神经、尺神经和桡神经都有分支分布到肘关节,它们的分布区常互相重叠。有人提出切断桡神经分布到肘关节的分支,能解除网球肘引起的疼痛。

肘关节的运动 肘关节的运动受三个关节形态结构的相互制约,只能进行屈伸运动。由于肱骨滑车斜行,内侧唇较外侧唇更为向前向下突出,故屈伸运动是

围绕倾向下内的斜轴所作的运动,有人把肘关节看作为蜗状关节,是屈戍关节的一种变形。当前臂伸直时,前臂与臂之间构成臂外侧角(提携角),约 15°—25°,女性稍大于男性。

肱骨内、外上髁与尺骨鹰嘴都易在皮下摸到。在正常人,肘关节伸直时,此三点位于一横线上,屈至 90°时,此三点的连线构成一个等腰三角形。当肘关节后脱位时,三点的位置关系发生改变有助于诊断。

肘关节屈伸运动的范围,一般由 0°(伸)—150°(屈)。少数人可至 155°—160°,也有人可伸过 5°—10°,此时称为反肘。

屈肘关节的肌肉有肱肌、肱二头肌、肱桡肌、旋前圆肌和桡侧腕屈肌等,其中以肱肌为最重要。肱二头肌与旋前圆肌还作用于桡尺近侧关节,前者使之旋后,后者使之旋前。肱桡肌则作用于肱尺关节,由于它起于肱骨的位置靠上,远离肘关节的运动轴,故也为有力的屈肌。肱肌和肱二头肌受肌皮神经支配,肱桡肌受桡神经支配,而旋前圆肌受正中神经支配。当正中神经受损时,肱桡肌等的作用,使屈肘功能无明显减弱;而当桡神经受损时,屈肘就会减弱。

伸肘的肌肉有肱三头肌和肘肌,起于外上髁的前臂伸肌也起协同作用。伸肘的力量远较屈肘力量小,两者的比约 9:14。

前臂的旋前和旋后运动由肘关节的桡尺近侧关节、肱桡关节、前臂骨间膜和桡尺远侧关节共同参与完成。旋转时主要为桡骨的转动,旋转轴由桡骨头向下至尺骨头,轴线向上延长经肱骨小头中心或肱骨小头骨骺。旋前、旋后的中立位是指拇指外展并垂直向上,以此为 0°。正常情况下,旋前约 70°—90°,旋后约 90°—110°,整个旋转范围约 180°。

肘关节疾病　临床上把肱骨外上髁炎称为"网球肘",这是一种多发生于中年人的肘外侧疼痛综合征,临床表现为肱桡间隙压痛,腕背伸时给予阻力引起不适,肘外侧疼痛在桡侧伸腕时加剧。疼痛点或压痛点可在肱骨髁上嵴、外上髁的上面或前面、肱桡关节或远侧伸肌上。对其病因有不同解释,包括前臂伸肌腱起点或其附近损伤、局部滑膜囊炎、骨膜炎、缺血坏死、桡神经分支或前臂外侧皮神经分支受刺激、肱桡关节滑膜炎、桡侧副韧带或环状韧带损伤等。近年来,有人发现前臂骨间背侧神经也发出肘关节囊支和肘部外侧骨膜支,剥离该神经,可减轻网球肘的疼痛。

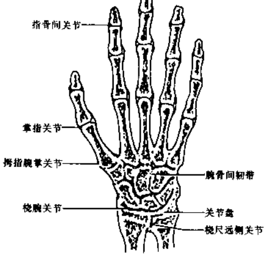
肱骨内上髁也可发生类似疼痛综合征,但其发病率远较外上髁少,其病因多认为系前臂屈肌总腱起点及其附近组织受反覆微小损伤所致。

手关节

手关节(joints of hand)包括桡腕关节、腕骨间关节、腕中关节、腕掌关节、掌骨间关节、掌指关节和指骨间关节。

桡腕关节　桡腕关节又称腕关节,由桡骨的腕关节面与桡尺远侧关节的关节盘下面构成关节窝,舟骨、月骨和三角骨的近侧面构成关节头(豌豆骨位于三角骨前面自成关节)。头与窝都呈椭圆形,前后径较横径为短,是不能作旋转运动的。腕部的旋前、旋后运动,是在桡尺远侧关节发生,而不在桡腕关节发生的。桡腕关节是手关节中的关键性关节,只有屈、伸腕肌将此关节稳定于功能位,手的功能才能充分发挥。故治疗手外伤或疾患时,必须置桡腕关节于功能位。施行腕部肌腱移植术时,应保持屈、伸腕肌之间的平衡。

腕部关节盘也称三角软骨,为纤维软骨,光滑而微凹,位于尺骨头与月骨之间的部分较坚硬,其他部分则为韧带组织,较柔软。它一端连于桡骨远端内侧的尺切迹下缘,另一端附于尺骨茎突的内侧。约有 40% 的关节盘发生穿孔。正常桡腕关节向内、向前倾斜,在整复腕部骨折时,应恢复其原来位置。在尺骨茎突下方,尺侧腕屈、伸肌间,可施行桡腕关节穿刺。



右手关节冠状断面(由背侧面观)

桡腕关节囊薄弱,但有韧带加强:①桡腕掌侧韧带:由桡骨下端前面及茎突张至舟骨、月骨、三角骨和头状骨的掌面,是关节囊前加厚部分,较坚韧。②桡腕背侧韧带:由桡骨茎突扩展至舟骨外侧、头状骨和大多角骨,也至三角骨。它加强了关节囊后份,但不如掌侧韧带发达。③腕尺侧副韧带:从尺骨茎突张至三角骨内侧面和背面,以及豌豆骨与腕横韧带上缘,呈扇形,可防止腕过度外展。④腕桡侧副韧带:由桡骨茎突至舟骨结节与大多角骨,为一圆束纤维,以防止腕过度内收。尽管桡腕关节四周均具有韧带,但关节囊的桡侧及背侧仍有时缺损,通过这些缺损,桡腕关节腔可与周围的滑膜囊相交通。有时还可见滑膜憩室。临床上看

到的腱鞘囊肿常发生于指伸肌腱与拇长伸肌腱之间的间隙中，有时可发自关节囊，有时可发自与关节腔相通的腱滑液鞘。

桡腕关节的动脉供应来自桡动脉与尺动脉的腕掌支和腕背支、骨间掌侧动脉等组成的腕掌、背侧动脉网。正中神经的骨间掌侧支、桡神经的骨间背侧支以及尺神经的深支和手背支都发出分支进入桡腕关节。

桡腕关节的运动与腕骨间关节的运动同时发生，可以作掌屈、背伸、外展（桡屈）和内收（尺屈），以及环转运动。屈伸总幅度约 150°，屈略大于伸；展收约 60°，收略大于展。在 X 线下可见，外展时月骨接触关节盘，三角骨与尺骨之间的距离加大；内收时舟骨、月骨、三角骨都移向外侧，三角骨接触关节盘。

使桡腕关节掌屈的肌肉有桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌、掌长肌、指浅屈肌、指深屈肌和拇长屈肌，分别由正中神经、尺神经和桡神经支配。背伸的肌肉有桡侧腕长、短伸肌，尺侧腕伸肌、指伸肌和所有的伸指肌，均受桡神经支配，故桡神经损伤后，会发生腕垂症。尺屈（内收）的肌肉有尺侧腕屈肌和尺侧腕伸肌，分别受尺神经和桡神经支配。桡屈（外展）的肌肉为桡侧腕屈肌，桡侧腕长、短伸肌，但主要为拇长展肌和拇短伸肌。桡腕关节前面的肌肉比后面的肌肉力量大得多，其比例约为 13:5。

腕骨间关节 是指同一列相邻腕骨间所形成的关节，运动范围甚小。包括近侧列腕骨间关节和远侧列腕骨间关节，基本上都属于平面关节。舟骨、月骨、三角骨表面借腕骨间掌、背侧韧带紧密相连，借两个腕骨间骨间韧带相连并将桡腕关节腔与腕中关节腔相隔开。豌豆骨与三角骨之间的豌豆骨关节与其他腕骨间关节常相通，具有一小的滑膜腔，以及周围的关节囊韧带，第 2 列大多角、小多角骨、头状骨和钩骨之间也借腕骨间背、掌侧韧带和三个腕骨间骨间韧带相连，其中以头钩骨间韧带最强和恒定。骨间韧带将远侧列腕骨间关节分为两部分，近侧与腕中关节相通，远侧与腕掌关节相通。

腕中关节 又称腕横关节，为介于两列腕骨之间的滑膜关节。关节面呈波纹状，桡侧 1/3 由大、小多角骨形成一变形的平面关节，凹面向上与舟骨相接；尺侧 2/3 由舟骨、月骨、三角骨形成一变形的椭圆关节。凹面向下与头状骨和钩骨相接。其运动幅度大于腕骨间关节。关节囊附着于各骨的掌面与背面，囊外有韧带加强：①腕骨间掌侧韧带。②腕骨间背侧韧带，其中有自头状骨前面辐射至周围腕骨的腕辐状韧带。③架于腕桡侧隆起和尺侧隆起之间的屈肌支持带，即腕横韧带，它将腕骨沟变成腕管。腕中关节腔较大，从腕的一侧通连到另一侧。在腕部的屈伸运动中，活动度的 2/3 由桡腕关节完成，另 1/3 由腕中关节负担，故腕中关节有疾患时，运动受限小于 1/3，只有当屈伸幅度大于 2/3 时才发生疼痛。

腕掌关节 是远侧列腕骨与 5 个掌骨底构成的关节。拇指腕掌关节由大多角骨与第 1 掌骨底构成的独立的鞍状关节，可作屈、伸、收、展及环转运动。此关节具有桡侧腕掌韧带，前、后斜腕掌韧带和前、后掌骨间韧带等五个韧带加强。拇长展肌使之外展伸直，拇收肌使它内收屈曲，两肌互相协同能使"虎口"加大。只有在拇指腕掌关节稳定的基础上，拇长屈肌和拇长伸肌才能充分发挥运动拇指末节的功能。第 2—4 指的腕掌关节属于平面关节，活动度甚小，唯第 5 指的活动度稍大。关节囊外有腕掌掌侧韧带和腕掌背侧韧带加强，也有骨间韧带和内、外侧韧带。关节腔多与腕骨间关节腔相通，但钩骨与第 4、5 掌骨间的腕掌关节腔不相通，具有独立的关节腔。第 2、3 腕掌关节较大，最稳定，基本上不能活动；第 4、5 可以屈伸，尤其在抓握动作中较有力；第 5 腕掌关节因有小指对掌肌的作用，能屈曲和外展、对掌。

掌骨间关节 是第 2—5 掌骨底毗邻面之间的平面关节，其各自的关节囊与腔都与腕掌关节相连。每个滑膜腔的关节囊外都有掌骨背侧韧带和掌骨掌侧韧带加强，还有掌骨骨间韧带存在。此组关节活动度很小。各掌骨头间不存在关节，但第 2—5 掌骨相邻掌骨头之间彼此借掌骨深横韧带（也称掌骨间深韧带或小头横韧带）相连。这些韧带在掌面与掌韧带相融合，在背面与掌指关节囊相连。在拇指与示指之间无此种韧带，以便利第 1 掌骨自由活动。掌深横韧带的掌侧有指掌神经、血管以及蚓状肌腱，背侧有骨间掌侧及背侧肌经过。

掌指关节 由掌骨头与近节指骨底构成。拇指掌指关节由第 1 掌骨头与近节指骨底构成，其掌侧有 2 个籽骨，与近、远侧掌韧带相连。其关节面属球窝关节，曲度小面宽，掌骨头前面有嵴与沟。关节囊掌侧厚，背侧薄，两侧有侧副韧带加强。伸直时较松弛，屈曲时较紧。拇指掌指关节屈曲平均 75°（10°—100°），伸直 20°（0°—90°），活动范围变化较大。当拇短展肌、拇收肌、拇长伸肌等收缩时，可分别产生外展及内收运动，外展时还可伴有旋前运动。在屈曲 15°时，内收外展平均为 16°。第 2—5 掌指关节形态也似球窝关节，关节囊薄而松弛，但前方和侧方有韧带加强。前方的掌侧韧带坚厚，并含纤维软骨板——掌板。侧副韧带也在伸直时松弛，屈指时紧张。在伸位时，掌指关节可作屈、伸、收、展和环转运动，而旋转运动因受韧带的限制，幅度甚微。屈位时，只允许屈伸运动。

指骨间关节 共 9 个，包括 5 个近侧指关节和 4 个远侧指关节，位于近节指骨下端的滑车与远节指骨底之间，都属于典型的滑车关节。关节囊松弛，两侧有韧带加强，只能作屈、伸运动。屈各指关节时，显露在指背面的隆起都是指骨滑车。拇指与其他 4 指的指关

节与掌指关节的活动都协同。屈一指关节时,掌指关节与其他指关节也一同屈曲,这与屈肌的安排有关;伸指关节时也一样。指关节受伤后,易发生强直,应尽量注意放于功能位。

手的运动 手的运动特点:①因拇指腕掌关节属于鞍状关节,同时,第1掌骨又脱离了其他4个掌骨的行列,并携带拇指向内侧旋转近90°,故拇指的活动方向与其他4指者不同。即第1掌骨和拇指的屈伸运动发生在冠状面内;内收和外展发生在矢状面内。此外,还可作对掌运动,即第1掌骨的外展、屈和旋内运动的总和。这一运动加深手掌的凹陷,并使拇指尖的掌面与其他手指末节的掌面相接触,这是人在握持和精细操作时必须有的动作。②手指的收和展是以通过中指的正中线为准,向中线靠拢为收,远离中线为展。

运动手指的肌肉:①运动拇指的肌肉:屈拇指的肌主要是拇长屈肌和拇短屈肌,还有拇收肌的参与。伸拇指的肌是拇长伸肌和拇短伸肌。内收拇指的肌为拇收肌,此肌也能屈掌指关节,受尺神经支配。外展拇指的肌是拇长展肌和拇短展肌,分别受桡神经和正中神经支配。使拇指作对掌运动的肌主要是拇对掌肌,也有拇指的展肌和屈肌参与。这些肌肉主要受正中神经支配,故正中神经损伤者,拇指对掌功能受极大影响,形成"猿手"。②运动第2—5指的肌:屈指肌有指浅屈肌、指深屈肌、小指短屈肌、骨间肌和蚓状肌等。骨间肌和蚓状肌的作用是屈掌指关节和伸指关节。指深屈肌腱是唯一能屈远侧指关节的肌腱。因指深屈肌腱同时具有屈曲远、近侧指(间)关节的作用,当指浅、深屈肌腱同时在腱鞘内断裂时,一般宜切除浅腱仅修补深腱即可获得良好功能,如同时修补两个肌腱,有可能因粘连而影响功能的恢复。伸指肌包括指伸肌、示指伸肌、小指伸肌、骨间肌和蚓状肌。肌电图显示手指的完全伸直需要这些外、内在肌的同时收缩,蚓状肌对指关节的伸直作用特别重要,因为它牵引指深屈肌向远侧能放松指关节的屈曲力量。使手指内收的肌为骨间掌侧肌,屈指肌在屈手指时也有内收作用。外展指的肌为4个骨间背侧肌和小指展肌。指伸肌和小指固有伸肌在伸手指时,也有外展作用。使手指展收的主要肌,即骨间掌侧肌、骨间背侧肌及小指展肌,均受尺神经支配,故尺神经受损将严重影响手指的外展和内收功能。

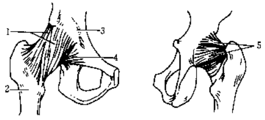
髋关节

髋关节(hip joint)由股骨头与髋臼构成,属球窝关节,是典型的杵臼关节。髋关节的构造既坚固又灵活,其主要功能为负重,将躯干的重量传到下肢,并能进行相当范围的运动和减轻震荡。

髋关节与肩关节在功能和形态上的主要不同在于:①髋关节的主要功能为负重,而肩关节为运动。②构成髋关节的骨大而坚强,而构成肩关节的骨轻而脆弱。③髋臼较肩胛骨的关节盂为深,使股骨头较肱骨头深嵌于关节窝内,同时,其周围的韧带和肌肉也更为坚强,使髋关节远比肩关节稳定,引起外伤、脱位的机会远较肩关节少。④围绕髋关节的肌肉虽较肩关节大且坚强,但肌肉对关节稳定性的影响,远不如肩关节重要,在尸体上即使除去肌肉,也不易使股骨头脱位。所以,治疗髋关节疾病的原则,首先是恢复其稳固性,具有负重的功能,其次是恢复其运动功能。

髋关节的结构 髋臼约占球面的2/3,关节面位于周围,呈马蹄形,较厚,覆以关节软骨,称为月状面;非关节面部分位于马蹄形两臂之间,较薄,称为髋臼窝。髋臼切迹之间有髋臼横韧带横过,使髋臼下部的缺口弥补为完整的球凹。股骨头韧带、动脉及神经通过髋臼切迹与髋臼横韧带间的小孔进入关节内。在髋臼窝内有移动性脂肪,称 Haversian 腺,随关节内压力的变化吸入或挤出,以维持关节内压力的稳定。髋臼及髋臼韧带周围还镶以纤维软骨构成的髋臼唇,以增加髋臼的深度。髋臼唇倾斜,口小,将股骨头牢固地固定于髋臼内。

股骨头朝上前内,呈球状,约占圆球的2/3。除股骨头凹外,均由透明软骨构成的关节软骨覆盖。在任何位置上,股骨头总有一部分与髋臼窝的软组织相对应,其下内面常因不接触月状面的关节软骨而不传达关节应力。成人股骨头的骨小梁上部分散,冠状切面呈扇状,与压力从躯干传向下肢相关。



髋关节囊及其韧带

(1) 前面观 (2) 后面观

1.髂股韧带 2.股骨 3.髂骨

4.关节囊 5.坐骨囊韧带

髋关节囊在前面全部包裹股骨颈,后面只包绕股骨颈的内侧2/3。分隔股骨头与颈的骺软骨板横行,全位于关节囊内。关节囊的纤维浅纵深横,后者形成围绕股骨颈的坚强的轮匝带。有些纤维呈斜形,螺旋形扭转,被认为与人类直立有关。关节囊的前后均有韧带加强,以其前面的倒置"V"型的髂股韧带最为坚强。它两束纤维之间的薄弱区,由髂腰肌腱覆盖加强。在髂腰肌腱的表面有股动脉。动脉的外侧为沿髂肌前面下降,覆以髂筋膜的股神经。股动脉内侧为位于耻

骨肌表面的股静脉。至股骨颈的滋养动脉,大部从关节囊后方的附着部进入,只有极少部分从股骨头韧带进入。因此,当股骨颈骨折合并关节囊及覆盖股骨颈上的支持带撕裂时,因大部血供受阻,股骨头可因缺血发生坏死,而骨折愈接近股骨颈的基底,愈合的机会也越大。

髋关节的韧带有髂股韧带、耻股韧带、坐股韧带和股骨头韧带等。前三韧带以其起止点而命名。髂股韧带主要限制大腿过度后伸、外展和旋外。站立时,与臀大肌一起维持身体的直立位,使躯干的重量落在股骨头上。在髋关节的所有动作中,除屈曲外,髂股韧带都维持一定的紧张性。整复脱位的髋关节和股骨颈骨折时,可利用此韧带作支点。耻股韧带略呈螺旋形,能限制髋关节过度外展及外旋。坐股韧带较薄弱,能限制髋关节内收和内旋。股骨头韧带起于髋臼切迹及髋臼横韧带,止于股骨头凹,为一束三角形扁平纤维索,表面有滑膜。在髋关节半屈、内收或外旋时,此韧带紧张。由闭孔动脉后支发出至股骨头的头凹动脉经髋臼切迹进入此韧带。关于股骨头韧带的功能,有不同说法。一般认为它在人类是退化残余的结构,有时可缺如。

根据关节囊和韧带的配布,发现髋关节的内下侧和后下侧较薄弱,股骨头脱位往往在此发生。

髋关节周围有许多肌肉,它们对于维持关节稳定性的重要性虽不及肩关节,但仍是有力的因素。

髋关节的滑膜衬于关节囊内面、髋臼唇(盂缘)表面、Haversian 腺及股骨头韧带表面,并构成皱襞,一方面是供应股骨头及股骨颈的血管径路,另一方面起关节囊韧带的作用。在髂腰肌腱深面有一滑膜囊,称为髂耻囊,80%通过髂股韧带或髂耻韧带的小孔与关节囊相通。在臀大肌腱膜深面与大转子之间,有一臀大肌转子囊。在坐骨结节部有一臀大肌坐骨囊。这些滑膜囊均直接或间接减少肌腱与关节的摩擦,以利于髋关节的运动。

髋关节的血供 主要来自臀上、下动脉、旋股内、外侧动脉,有时也接受闭孔动脉、股深动脉和阴部内动脉的分支。股骨头、颈的血供来源为闭孔动脉,旋股内、外侧动脉和股骨滋养动脉,除小部分通过股骨头韧带外,大部分经关节囊进入。旋股内侧动脉在转子间嵴沿股骨颈发出分支进入股骨头,其损伤易引起股骨头缺血性坏死及继发损伤性关节炎。供应股骨头的动脉有三组:①由旋股内、外侧动脉发出,走在股骨颈的后上及后下部的 3—4 支支持带动脉。②在股骨干内走行的股骨滋养动脉。③由闭孔动脉后支发出,经髋臼横韧带下方进入股骨头韧带而营养股骨头的头凹动脉。此动脉只有到 12—14 岁,骨化中心伸延至股骨头凹时,才进入股骨头。三者在股骨头内有较丰富的吻合。头凹动脉的循环随年龄增长有所增加,故认为年幼者易发生股骨头缺血性坏死。由于支持带动脉是股骨头血供的主要来源,故此动脉的损伤常是股骨头缺血性坏死的主要原因。检查股骨头的存活及血供情况,可采取股骨头穿刺检查、静脉造影和应用^{18}F或^{99m}Tc 进行骨扫描,根据放射性核素浓集区的分布,可确定成骨过程的活跃性。

髋关节的神经支配 髋关节的感觉神经有多个来源,前方主要来自股神经和闭孔神经,后方来自臀上神经及坐骨神经。许多分支常随血管进入,都较细,重叠不明显。由于髋关节大部由闭孔神经支配,后者又同时支配膝关节,故髋关节疾病的患者往往感觉膝关节也疼痛。

髋关节的运动 髋关节为典型的杵臼关节,能作多轴运动。但因髋臼很深,周围韧带、肌肉坚强,故其活动范围受到限制,与肩关节相比,相差甚多。若将膝关节固定在伸直位,髋关节的屈仅达 80°;膝屈时可达 180°。髋后伸动作受髂股韧带限制,仅达 30°左右。展受髂股、耻股韧带和大转子的限制,收受髂股韧带外侧份的限制,展与收的范围约 45°;髋关节在直立时旋转运动的总幅度在 40°—50°。

使髋关节前屈的肌肉为髂腰肌、股直肌、耻骨肌和阔筋膜张肌等;后伸的肌肉为臀大肌、股二头肌、半腱肌和半膜肌等;外展的肌肉是臀中肌、臀小肌、臀大肌上前部和缝匠肌等;内收的肌肉为长收肌、短收肌、大收肌和股薄肌等各内收肌;外旋的肌肉较内旋肌数量多,力量强,包括髂腰肌、臀大肌、臀中肌、臀小肌、梨状肌、闭孔内肌、股方肌和闭孔外肌等,故人在直立或行走时常采取外八字姿势;内旋肌有臀中肌、臀小肌的前部纤维等。

膝关节

膝关节(knee joint)是由股骨和胫骨的内侧髁和外侧髁及髌骨构成的人体最大、最复杂的关节。其形态和功能主要属屈戌关节,但在屈膝位时,远端的胫骨也可作轻度旋转或磨动;当膝关节伸直时,股骨也可作一定的旋转运动。膝关节的主要功能是传递载荷、负重,当它因病变被固定后,行走仍不致受严重影响。膝关节处于伸直位时,具有最大的稳定性;屈曲时,又有相当的灵活性,以适应在各种情况下的走、跑、跳、踢等各种运动。膝关节虽从整体上讲不如髋关节灵活,但因其位于下肢中部,位于身体两个最大杠杆臂——大腿和小腿之间,运动时承受相当大的力,故极易引起扭伤和骨折等。就形态而言,膝关节的最大特点是在关节囊内有半月板和交叉韧带。

膝关节的结构 股骨下端内、外侧髁的关节面,在前方借髌面相连;髌面的外侧份较内侧份大,外侧份也更向前突出,与髌骨的关节面相对应;内侧髁的关节面

窄长，外侧髁较短宽，两者的下面较平，后面曲度较大。故不能将它们看作为简单的车轮，当膝关节由屈而伸时，先呈螺旋式滑动，后呈滚动，最后在韧带的制约下，股骨下端在胫骨上端的"平台"上内旋，每伸直2°伴有1°内旋；当伸膝运动终了时，膝关节十分稳定，称为"扣锁机制"(mechanism of screwhome)。

胫骨上端的内、外侧髁关节面呈卵圆形，甚浅，内侧者较大，而外侧者较小，与股骨下端两关节头的曲面不相适应，临床上常称为"平台"。两髁之间有一非关节面，前窄后宽。外侧髁后外侧有腓关节面与腓骨头构成胫腓关节。正常膝关节的股胫关节面的接触面积伸直时平均20.13cm²，屈曲时可减至平均11.60cm²；切除半月板后，则分别为12cm²和6cm²左右。胫骨髁间隆起呈圆锥形，它的存在使股骨与胫骨之间只能作前后移动与旋转活动，而限制了内、外侧的剪式运动。

髌骨后面光滑的关节面被一纵嵴分为内窄外宽的两部分，在膝关节屈伸过程中，与股骨髌面的接触，使伸膝装置有效地发挥作用；当股四头肌收缩时，在髌骨上形成向股骨髌面推压的合力，如同车轮的制动闸，有助于稳定膝关节。髌骨对于膝关节的运动来说，使摩擦减少，比较灵活，但也容易受损伤。

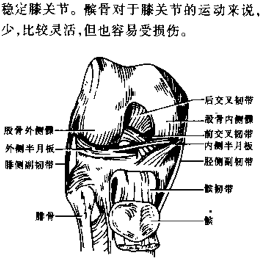


图1　右膝关节(由前外侧面观)

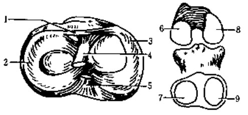


图2　左膝关节(胫骨上端及半月板)

1.膝横韧带　2.外侧半月板　3.内侧半月板　4.前交叉韧带　5.后交叉韧带　6.股骨外侧髁关节面　7.胫骨外侧髁上关节面　8.股骨内侧髁关节面　9.胫骨内侧髁上关节面

所以，膝关节实际上由三个关节组成，具有三对关节面，它们是：①由股骨外侧髁与胫骨外侧髁形成的外侧股胫关节。②由股骨内侧髁与胫骨内侧髁形成的内侧股胫关节。③髌骨关节面与股骨髌面形成的髌股关节(图1,2)。

正常情况下，股骨与胫骨并不在一直线上，向外形成约170°的股胫角。位于此角度上的髌骨，就有自然向外侧脱位的倾向。女性因骨盆较宽，股胫角较小，这种可能更大。但是，由于股骨外侧髁较大并向前突出，股内侧肌有将髌骨向内牵引的作用，股外侧肌只能向上牵引和髌内侧支持带比较紧张等原因，事实上髌骨向外脱位并不多见。但如果这些稳定因素稍有变化，如股骨在固定胫骨上的内旋、胫骨在固定股骨上的外旋、股四头肌损伤后、先天性股骨外侧髁过低、髁间沟过浅、髌骨关节面外侧份扁平、韧带普遍松弛或膝外翻等，均可使髌骨向外活动增大，引起脱位。髌骨移至股骨外侧髁的外缘，称为不完全脱位；髌骨关节面旋转90°与股骨外侧髁的外面相接触，称为完全脱位。有时也可向下脱位或沿其长轴原位旋转。由于髌骨经常易遭受急性或慢性损伤，其关节面的关节软骨又较厚，中心部血供较差，故发生退行性变较早。其表现为髌骨软化、剥脱和骨质增生等。发病原因除外伤外，还可能与年龄增大、内分泌变化、动脉硬化和局部营养障碍等有关。

膝关节囊　由纤维层与滑膜层构成，薄而坚，近侧附着于股骨关节面的近侧缘，两侧高过关节面边缘约1.25cm；远侧附着于胫骨，低过关节面边缘约0.3—0.6cm。故股骨内、外上髁不在关节囊内。股骨的骨骺线除两侧外均位于关节囊内，胫骨的骨骺线则位于关节囊之外。膝关节的稳定性主要不是靠关节囊维持，而是依赖于韧带和肌肉等。

膝关节的韧带　膝关节前面的股四头肌腱(尤其是其下部的腱性扩张部)、髌骨和髌韧带等从前面加强了膝关节囊，也称为膝关节伸直装置。髌韧带主要联系髌骨与胫骨，肥厚而坚韧，上起髌尖和髌关节下面下方，下止胫骨粗隆和胫骨前嵴的上部，两侧移行于髌内、外侧支持带。韧带与关节囊的滑膜之间有膝脂体，与胫骨之间有髌下深囊相隔。因为髌骨是股四头肌腱内发生的一个大籽骨，故髌韧带实际上是股四头肌腱向下的延长部分。髌内、外侧支持带又称髌副韧带，实际是股四头肌腱下部向两侧的扩张部。它们与其表面的膝部固有筋膜一起，外侧使髂胫束纤维增厚，内侧使缝匠肌腱加强。膝关节前方的伸直装置与关节囊紧密相连，但在外侧，两者之间被脂肪、血管和神经等相隔，间接暴力造成的髌骨骨折，骨折线横行，断端彼此分离，往往进入关节内部，扩张部也撕裂；直接暴力引起的髌骨骨折，多为粉碎性，骨折线呈星状，断端常无移位，扩张部多完整。在直接或间接外力下，膝关节伸直装置可在髌上股四头肌肌性部、肌与腱性交界处或在腱性部断裂，也可在髌下髌韧带上端、中部或其附着点断裂，并造成伸膝功能消失。

膝关节囊后部与腘斜韧带相融合，后者使关节囊后面加强并可防止膝过分伸直。腘斜韧带的外侧缘纤维增厚，形成腘弓状韧带。其内侧弓恒定存在，外侧弓有时不明显。

膝关节的胫侧副韧带是关节囊纤维层的增厚，呈扁宽三角形。其浅深两层密切结合无间隙，深层即内侧关节囊韧带，后者的后 1/3 又称为后斜韧带，内面与内侧半月板紧密相连；浅层纤维较长，其后部纤维斜向后下，可附着于内侧半月板后缘。胫侧副韧带在膝关节屈伸时向后或向前滑动。其中部纤维有时会扭转、卷曲或突出，在韧带与胫骨之间有时会发生摩擦，刺激该处通过的膝下内血管和神经以及滑膜囊。胫侧副韧带在膝关节完全伸直时，全韧带紧张；屈曲时部分或大部松弛，此时，膝关节可有外翻及轻度旋转活动。膝关节在全伸位或全屈位时，胫侧副韧带与内侧半月板边缘密切连接，活动时能限制内侧半月板的活动范围。韧带紧张时，还可通过神经传入引起关节周围肌群的反射性收缩。故此韧带有保持关节稳定和调节关节活动的功能。膝部的猛烈外翻或内旋、外旋等可引起胫侧副韧带损伤，部分或全部断裂，并可合并内侧半月板和前交叉韧带撕裂或撕脱性骨折，甚至引起膝关节脱位。对胫侧副韧带的断裂应予以修复并保持其紧张性，如在松弛状态下愈合，则可能因膝关节周围肌肉失去反射性收缩而影响稳定性。

膝关节的腓侧副韧带是一长约 5cm 的圆索，与外侧半月板之间隔以关节囊和腘肌腱，可视之为腓骨长肌向上的延长部分。它与胫侧副韧带不同的是，与外侧半月板不直接相连；与胫侧副韧带相同的是，屈膝时松弛，容许胫骨的外展、内收或旋转活动；伸膝时紧张，膝关节稳定，并可防止膝过度伸直。当小腿外旋时，腓侧副韧带松弛，有时可扭转、卷曲及突出。但其损伤较少见，原因主要是它受髂胫束和股二头肌腱加强，并在不稳定的屈曲位时保持松弛，不致因旋转力受伤。然而，一旦当小腿强烈内翻并有膝关节部分或完全脱位时，腓侧副韧带也可损伤甚至断裂，此时多伴有腓总神经损伤，引起韧带－腓总神经综合征。

膝交叉韧带位于关节深部，是连接股骨与胫骨之间的强韧韧带，以附着于胫骨的前后为标准，有前、后交叉韧带。前者自胫骨髁间前区前份斜向后上，附于股骨外侧髁内侧面后份；后者从髁间后区斜向前上，附于股骨内侧髁外侧面后份。两者占据髁间间隙，共同制约膝关节按一定方位运动。后交叉韧带较前交叉韧带大而短直，强度为其 2 倍。前交叉韧带能防止胫骨向前移位或股骨向后移位，并制止膝关节过分伸直，当小腿固定时并能防止股骨内旋或膝伸直时防止胫骨的旋转。后交叉韧带能限制胫骨后移或股骨前移，也能制止膝关节过分后伸，并有明显防止膝关节的旋转或侧方运动。当膝关节过度旋转、外展、内收、伸直或脱位时，交叉韧带能发生撕裂或断裂。

膝关节的肌肉　膝关节为负重关节，其稳定性除依赖构成关节的骨和上述韧带外，还依赖于其周围众多的肌肉，如前面的股四头肌，内侧的缝匠肌、股薄肌、半腱肌和半膜肌，外侧的股二头肌和腘肌以及后方的腓肠肌和腘肌等。当骨结构异常，或韧带发生损伤，或肌肉瘫痪时，均使膝关节出现程度不同、表现不同的不稳定。其中以韧带损伤最为常见。如果把韧带看作为保持稳定的静力因素，则肌肉就是动力因素。运动时韧带受到张力，即会反射性地引起相应肌肉的收缩，限止膝关节的活动，保持稳定，称为韧带肌肉反射。当肌肉控制失效，则只存在韧带的被动的静力限制因素，而丧失了肌肉的主动的动力限制因素。

半月板　半月板为膝关节内重要的缓冲装置，是切面为三角形垫于股骨髁与胫骨髁之间的关节盘，上面微凹，下面较平，周缘较厚，内缘菲薄。内侧半月板较大，前窄后宽，呈"C"形，厚的周缘与关节囊及胫侧副韧带贴连甚紧，前端在前交叉韧带前方附于髁间前区，后端连于髁间后区；外侧半月板较小，呈不甚完整的环状，前端连于髁间结节前方，后端连于髁间结节后方。两半月板前缘之间有膝横韧带相连。半月板的表层为纤维软骨，内部为混有大量弹性纤维的致密胶原纤维，故具有更大弹性。半月板的两面最初均有滑膜覆盖，但 3 岁以后就消失。据统计，膝横韧带的出现率约为 55.53%。中国人与欧美人的半月板在形态上存在差异：中国人外侧半月板侧部较宽，矢径较大；膝横韧带和半月板股骨韧带的出现率较高；腘肌沟较宽；内侧半月板后部较宽，开口较大。半月板的神经随血管分布。半月板仅周缘部分血供良好，中央部分及凹缘实际上无血管，营养来自滑液。注射法显示半月板周缘含毛细血管网，深入半月板内约 10%—30%。动物实验显示半月板的裂口如与周缘血供相通，肉芽组织可经此通道长入，形成纤维瘢痕愈合。半月板的主要功能可概括为：吸收震荡，对股骨髁与胫骨髁的相对关节面起保护作用；作为楔状体，弥补股骨髁与胫骨髁相对关节面的不相称，增强股骨髁在胫骨上端平台上稳定性的充填作用；限制股骨髁前滑的制动作用；关节内压力减少时内移，加大时外移，调节关节内压力平衡的作用；使膝关节易于旋转，在伸直最后阶段又有扣锁作用；使关节各面减少摩擦的润滑作用；又有承受外力，蓄积能量，释放能量的弹性作用；以及与侧副韧带一起对关节的侧方活动起限制作用等。半月板切除后，会出现关节间隙变窄、股骨髁扁平及骨质增生等改变，作用在关节软骨上单位面积的负荷将会显著增加。

膝关节屈曲时，半月板后移，其后半被挤压于股骨髁与胫骨髁后部相对关节面之间。内侧半月板活动范围小，外侧半月板后移可超过 1cm。胫骨内旋时，外侧半月板后移；外旋时，外侧半月板前移，但内侧半月板

均相对固定。膝关节伸直时，半月板前移，其前半嵌于股骨髁与胫骨髁前部相对关节面之间。故任何过度伸直，将导致其前部受挤压。完全伸直时，由于股骨内侧髁的关节面较外侧髁大，其最后的动作为内旋，称为"扣锁"。如果在伸直的最后阶段，膝关节已处于内旋位，半月板就不能随股骨运动，而固定于胫骨髁上受挤压而易受损伤。半月板的损伤常伴韧带的撕裂，甚至胫骨外侧髁骨折。外侧半月板远较内侧半月板更为活动。半月板即使形态完整，只要过度活动，也会发生膝部疼痛。

从种系发生来看，半月板是晚近发生的结构，直至人类才发展完善，这显然与人类直立负重、膝关节完全伸直有关。半月板中央缘凸出，无缺口，呈圆盘状，称为盘状半月板。多见于外侧半月板，罕见于内侧半月板。中国人的盘状半月板较美国人出现率为高。目前，许多事实都不支持盘状半月板先天形成学说，认为与长期不正常运动有关。盘状半月板占据面积较大，周围附着较广，活动受到限制，容易引起损伤而破裂。一般而言，内侧半月板因其后外侧与胫侧副韧带紧密相连，活动范围小，同时因股骨内侧髁在内侧半月板上旋转的幅度较大，故内侧半月板破裂的机会几乎比外侧半月板多7—10倍。但在中国，外侧半月板损伤也不少。半月板损伤可不表现为急性外伤，反覆多次的挤压和磨损，也会使之发生退行性变或裂伤。半月板损伤的主要表现为弹响、关节交锁、压痛和步态不整等。半月板对膝关节的功能有较大作用，除非病变明显，一般不宜切除。半月板切除后，出现韧带松弛，关节退行性变和活动后疼痛等甚为常见。原发性半月板钙化可发生在老年人，系退行性变，多合并骨性关节炎，两个半月板可同时累及，钙化从周缘开始；继发性半月板钙化或骨化多发生在青年人，由于损伤引起，可发生在一侧边缘或中心部。半月板囊肿多见于男性，外侧半月板与内侧半月板的发生率之比为5:1左右。其发生原因，有的认为系先天性，因囊肿被滑膜样内皮所包被；有的认为系退行性变，与摩擦、损伤刺激滑膜增生发生囊肿样改变有关。

膝关节的滑膜　膝关节滑膜面积是全身关节中最大者。正常时，起于关节软骨的边缘，然后反折到关节囊纤维层的内面作衬里，并形成皱襞，以适应膝关节的各种运动。其内有丰富的感觉神经末梢，故受刺激后可引起疼痛。除关节软骨与半月板外，关节内的一切结构（如前、后交叉韧带）都被滑膜覆盖。膝关节腔的容量由于滑膜构成许多囊状隐窝而大为增大。正常伸直位时可容纳60ml液体，轻微屈曲时可容纳88ml。膝关节腔可分为前大、后小两部分，借膝交叉韧带和胫骨髁之间的中间裂隙和关节囊侧壁与股骨内、外侧髁之间的两侧裂隙沟通。但炎性病变时，因滑膜肿胀严重，这三个裂隙可能消失。此时，如果仅仅切开一个部分不能充分排脓，则应同时切开另一部分。

膝关节的滑膜层还向上膨突于股骨下段前面和股四头肌之间形成髌上囊；在髌下部纤维层内面的脂肪与滑膜一起向两侧突入关节腔，形成翼状襞，两侧翼状襞向上逐渐形成一带状的皱襞，称髌下滑膜襞。滑膜层还突出形成衬垫于腘肌腱和腓肠肌内侧头腱深面的腘肌囊和腓肠肌囊等。当滑膜襞外伤或炎症时，可发生水肿、增厚、纤维化，此即膝关节滑膜襞综合征，表现为疼痛、弹响或不稳，手术切除病变的皱襞可使症状缓解。膝关节周围肌腱甚多，运动又较大，众多的滑膜囊利于肌腱的活动，但也常为引起病变的部位，其数量、大小及关节相通的情况因人而异。腘窝囊肿又称Baker囊肿，通关节腔时又称滑膜憩室，不通关节腔时也称滑膜囊炎。膝屈曲时，因深筋膜松弛，囊肿可能不易触及；但伸直时，坚硬而紧张。囊肿有时很大，可与肌肉粘连，甚至引起静脉回流受阻。

膝关节的血供　来自股动脉、腘动脉、胫前动脉和股深动脉的分支，它们构成髌网、股骨外侧髁网、内侧髁网、髌下网、半月板周围网、髌韧带网和滑膜网等。当腘动脉主干发生血供障碍时，动脉网是侧副循环的重要途径。

膝关节的神经支配　膝关节前部的神经来自股神经的肌支、闭孔神经前支和隐神经的分支；后部来自坐骨神经、胫神经、腓总神经和闭孔神经后支的分支。由于关节支有多种来源，用切断神经来治疗膝关节的慢性顽固性疼痛往往难以奏效。

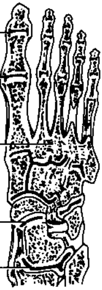
膝关节的运动　膝关节的运动复杂，主要是屈伸运动，发生在股骨髁与半月板之间；在屈膝状态下有旋转运动，发生于半月板与胫骨髁之间。因股骨髁关节面下份曲度小，后份曲度大；同时，内侧髁比外侧髁长，故作屈、伸时冠状轴的位置在不断变化。伸膝时，外侧髁先到尽头，而内侧髁继续后移，故在伸膝之末伴有股骨的旋内（或胫骨的旋外）。伸与旋转都到尽头时，即到达扣锁位（或紧密嵌合位）。此时，外侧半月板抵紧股骨髌而与外侧髁之间的沟，前交叉韧带抵住股骨髁间切迹的内侧缘，稳定在伸位。屈膝时，首先靠腘肌的收缩，解开扣锁位。解开的第一步是股骨旋外。膝伸直为中位（0°），正常时屈曲可达130°—135°，过伸10°左右，过伸如大于10°，称膝反弓。膝关节处于半屈位时，小腿旋内和旋外总幅度可达40°。屈曲超过90°后，旋转活动减少。

膝关节的屈肌主要为股后肌群（半腱肌、半膜肌和股二头肌），辅助肌有腘肌、缝匠肌、股薄肌和腓肠肌。屈肌的肌力约15kg，为伸肌的1/3。除股二头肌短头和腘肌为单关节肌外，其他均为双关节肌，膝关节的伸肌为股四头肌，其中股直肌为双关节肌，兼屈髋、伸膝功能，余均只有伸膝功能。股四头肌的肌力约42kg，在跳高、跳远的起跳瞬时，髌韧带承受的拉力可达285kg。

股内侧肌在完成伸膝最后的扣锁机制中起重要作用。膝关节的旋内肌有半腱肌、半膜肌、缝匠肌、股薄肌和腘肌，受前交叉韧带、侧副韧带和关节囊等的限制。旋外为股二头肌的作用。

足关节

足关节(joints of foot)包括距小腿关节、跗骨间关节、跗跖关节、跖骨间关节、跖趾关节和趾骨间关节。



右足关节的断面(由上面观)

距小腿关节 又名踝关节，由胫、腓骨下端与距骨体上面的距骨滑车构成，其关节面都是前宽后窄，属于屈戌关节。关节囊附着于各关节面的周缘，前后松弛薄弱，两侧紧张较厚，囊外有下列韧带加强：①内侧韧带(又名三角韧带)：上方附于内踝前缘及尖端，呈扇形向下展开，附于舟骨、距骨和跟骨，分别名为胫舟部、胫跟部和胫距前部、后部，相当坚强。此韧带的完全断裂一般伴有全部或部分内踝尖的分离，除前部纤维外，此韧带的损伤一般均伴内踝骨折，并多发生在足外翻位。②外侧三个独立的韧带：前为距腓前韧带，中为跟腓韧带，后为距腓后韧带。它们都起自外踝，分别向前、向下、向后内，附着于距骨和跟骨。这些韧带在足内翻和跖屈时容易损伤，跟腓韧带最易断裂。踝关节的主要动作为背屈和跖屈。由于距骨滑车的后份较窄，跖屈时距骨滑车较窄的后部进入胫、腓骨下端关节窝较宽大的部分，踝关节便不很稳定，可有轻微的侧方(收、展)运动。

踝关节的中立位(0°)是足尖垂直向前，足外缘与小腿垂直。其运动范围，背屈(又称背伸)约20°—30°，跖屈约40°—50°。背屈的肌肉为位于小腿前部、内外踝前方的胫骨前肌、蹈长伸肌、趾长伸肌和第三腓骨肌。背伸时总伴随足的外翻，故跗横关节与跗跖关节也同时参加。跖屈的肌肉位于小腿后部、内外踝的后方，包括腓肠肌、比目鱼肌、趾长屈肌、胫骨后肌、蹈长屈肌和腓骨长肌、腓骨短肌。跖屈时常伴随足内翻，故距下关节与跗横关节也常参加。踝关节的损伤多发生在跖屈内翻时。

踝关节的血供来自胫前、后动脉、腓动脉穿支和外踝后动脉的关节支，神经主要来自胫神经、隐神经、腓深神经和腓肠神经的分支。

跗骨间关节 跗骨间关节为跗骨与跗骨间的所有关节，其中主要有距跟关节(距下关节)、距跟舟关节(距舟关节)、跟骰关节、楔舟关节、楔(骨)间关节、骰舟关节和楔骰关节等。距跟关节由距骨与跟骨的后关节面构成，有独立的关节腔，坚强的距跟骨间韧带位于关节前方的跗骨窦内。距跟舟关节主要由距骨头前方的关节面接足舟骨，下方的关节面接跟骨而构成；跟骨载距突与足舟骨之间有坚强的跟舟足底韧带(又名跳跃韧带)位于距骨头下方，此韧带的上面参与距跟舟关节面的构成，对维持足弓也起重要的作用。分岐韧带呈V形，后端附于跟骨的背面，向前分为跟舟韧带和跟骰韧带，分别附着于足舟骨外侧面和骰骨上面的内侧。跟舟韧带也参与构成距跟舟关节的关节窝外侧壁。距跟舟关节从形态上看，属杵臼关节。跟骰关节由跟骨与骰骨的相对关节面构成，属于平面关节。其关节腔有时与距跟舟关节的关节腔相通。关节囊外有分岐韧带的跟骰韧带加强。此外，还有足底长韧带(又名跖长韧带)由跟骨结节向前附于骰骨和第2—4跖骨底及其深面的足底短韧带(又名跖短韧带或跟骰足底韧带)宽短而坚韧，连结跟骨与骰骨。足底长、短韧带对于维持足外侧纵弓起重要作用。跗横关节(又名Chopart关节)是距跟舟关节与跟骰关节的总称，其关节面呈横位的"S"形，内侧段凸向前，外侧段凸向后；内侧端在舟骨粗隆后方，外侧端在第5跖骨底后方约1cm处。临床上可沿此关节线进行足的离断。足的内翻(提起足的内侧缘使足底转向内侧)和外翻(提起足的外侧缘使足底转向外侧)运动并非发生于踝关节，而是距跟关节和距跟舟关节的联合运动，其运动轴相当于从跟骨后面斜向前上，至距骨颈上面与外面相交处的连线。运动时，跟骨与舟骨连合其他足骨作为关节窝，距骨作为关节头。内翻约35°，外翻约25°。足的内、外翻常与踝关节协同运动，内翻常伴以足的跖屈，外翻伴以足的背屈。足的内、外翻也常伴有足的内收(足前部转向内侧)和外展(足前部转向外侧)运动，此运动发生于跗横关节。正常人足内收约30°—35°，外展约35°—45°之间。使足内翻的肌一般均经足的内侧缘到足底，包括胫骨前肌、胫骨后肌、蹈长屈肌和趾长屈肌等；使足外翻的肌则相反，包括腓骨长、短肌和腓骨第三肌。这些肌腱同时还有保持踝关节和跗骨间关节稳定的作用。胎儿或新生儿的足，一般均处于内翻位，只到开始行走

后，距骨颈方向的改变和足骨内侧缘的发育，足才能充分外翻而在地上站平。这种内、外翻运动特别对人类行走于崎岖不平的道路时有很大帮助。在三关节固定术时，为避免可能的内、外翻运动，距跟关节、距跟舟关节和跟骰关节必须同时予以固定。

跗跖关节　又名Lisfranc关节，由3个楔骨和骰骨的前端与第1—5跖骨底构成，都属平面关节，能作小量的滑动和屈伸运动。其中，内侧楔骨与第一跖骨底之间的关节腔是单独的，其余的关节腔均彼此相通。跗跖关节为正常足横弓的重要组成部分，其脱位或骨折必然会引起足的功能障碍，有时还可能损伤足背动脉。

跖骨间关节　由第2—5跖骨底的毗邻面构成，属平面关节，连结紧密，活动甚微。其关节囊与跗跖关节者相连，关节腔也相通。

跖趾关节　由跖骨头与近节趾骨底的毗邻面构成，属于椭圆关节，能做少许屈、伸、展、收和环转运动。关节囊两侧都有副韧带，足底面有连结各跖骨头的跖骨深横韧带及足底跖侧副韧带。正常人踇趾跖趾关节主动跖屈约35°，被动屈曲可达90°，背伸几乎不能。虽有外展肌及内收肌，但并不发生明显侧方运动。临床上的踇外翻系骨的形状和关节畸形引起。在踇趾跖趾关节的内侧和小趾跖趾关节的外侧各有一小滑膜囊，穿鞋不适或其他摩擦刺激可引起滑囊炎。

趾骨间关节　介于近节与中节或中节与远节趾骨之间，属于屈戌关节，仅能作屈、伸运动，运动幅度屈大于伸。关节囊的两侧有副韧带加强。踇趾只有一个趾间关节。其他趾一般各有2个，但有时趾骨可以长合，则趾间关节可以减少。足趾的展和收以通过第2趾的线为基准，靠拢为收，分开为展。

足弓　又名跖弓。足的跗骨与跖骨借其连接形成半个凸向上方的穹窿，两足并拢便形成完整的穹窿，这种具有少许活动的、凸向上方的弓形结构，称为足弓。对于支持体重、行走、跳跃、减少振荡、保护体内器官（包括脑）和足底神经、血管等有重要作用。每侧足有2个前后方向的纵弓和半个内外方向的横弓。①内侧纵弓：在足的内侧部，由后向前依次由跟骨、距骨、舟骨、3块楔骨、第1—3跖骨头及其连结构成。此弓后端的支点为跟骨结节，前端的支点为第1跖骨头，最高点直接承载体重的是距骨滑车。②外侧纵弓：在足的外侧部，由后向前依次由跟骨、骰骨和第4、5跖骨及其连结构成。第5跖骨头与跟骨结节分别为前方和后方的支点。所以，纵弓两部分的前端支点分散，后端支点集中。内侧纵弓较外侧纵弓约高1倍。③横弓：由前部跗骨（舟骨、3块楔骨和骰骨）和第1—5跖骨的后份及其连结构成。外侧低，内侧高，最高点在中间楔骨。构成和维持足弓的基本因素是骨的形态和排列，以及各骨之间的坚强连结。除了各关节囊和有关韧带外，足底的跟舟足底韧带，足底短韧带和足底长韧带起重要的作用。此外，进入足底的长肌腱对维持足弓更有主动作用，如胫骨后肌腱与腓骨长肌腱在足底的交叉，踇长屈肌腱与趾长屈肌腱等均起弹性吊带作用，从足底承托足弓并牵拉弓的前后支点靠拢。胫骨前肌腱与腓骨短肌腱则从上方吊起足弓。足底的短肌对足弓的维持也有作用。足弓的塌陷称为扁平足，可能是先天性或后天性的。

运动足趾的肌肉　①运动踇趾的肌肉：屈踇趾的肌肉为踇长屈肌和踇短屈肌。伸踇趾的肌肉是踇长伸肌和踇短伸肌。踇收肌和踇展肌对踇趾有轻微的内收和外展作用。②运动第2—5趾的肌肉：屈趾肌有趾长屈肌和趾短屈肌；伸趾肌为趾长伸肌和趾短伸肌。③其他：骨间足底肌有内收第3、4、5趾的作用，骨间背侧肌和小趾展肌则具外展第3、4、5趾的作用。

呼　吸

呼吸

呼吸(respiration)指机体与外界气体交换过程,藉此人体获得代谢所需要的氧(O_2),并向外界排出代谢所生成的二氧化碳(CO_2),以维持人体的正常代谢和生命活动。呼吸是由鼻、咽、喉、气管、支气管及肺等呼吸系统器官共同完成。

呼吸可分为外呼吸和内呼吸。外呼吸通常指肺通气以及肺泡与肺循环毛细血管血液间的气体交换过程;内呼吸指组织或细胞与血液间的气体交换过程,有时还包括细胞内呼吸过程。

外呼吸 外呼吸是通过呼吸运动(见"呼吸运动"条)使密闭于胸廓的肺发生被动的扩张和回缩。肺扩张时,肺内压下降,低于大气压,藉压差空气经呼吸道而进入肺泡;肺回缩时,肺内压升高,高于大气压,肺泡内气体则经呼吸道而向外界呼出,这称为肺通气。肺通气使肺泡气得与外界的气体交流,使肺泡内气体含 O_2 量升高、CO_2 含量降低,有利于肺泡毛细血管血液中的氧分压(pO_2)和二氧化碳分压(pCO_2)保持相对稳定。气体进出肺泡还需要克服呼吸道和肺的阻力。肺泡气与肺循环毛细血管血流之间的气体交换需要通过肺泡表面液、肺泡膜、组织间隙以及毛细血管等共同构成的呼吸膜才能完成。肺泡气中 pO_2 高于肺毛细血管血液中的 pO_2,O_2 就通过弥散进人血液;而肺泡气中的 pCO_2 则低于肺毛细管血液中的 pCO_2,CO_2 由血液弥散入肺泡。这样就完成了肺泡气和血气的交换。血液获得了 O_2 而排出 CO_2,完成外呼吸的全部过程。

内呼吸 指组织或细胞与血液间的气体交换以及细胞内代谢过程。组织或细胞与血液间气体交换的机理和肺泡气与肺毛细血管血液间气体交换的机理相同。动脉毛细血管血中 pO_2 高于细胞,O_2 进入细胞;pCO_2 低于细胞,CO_2 进入血液。经细胞交换后的血液再经体循环、肺循环与肺泡气交换。细胞内呼吸又称生物氧化(见"新陈代谢"中"生物氧化"条)。

鼻和鼻咽

鼻(nose) 是呼吸道直接与外界相通的器官,包括外鼻及鼻腔。外鼻以骨与软骨为支架,覆以鼻翼肌及皮肤。在小儿患肺疾患时,呼吸急促,鼻翼肌会随之而扇动。鼻腔仅一小部分位于外鼻内,其余大部分位于口腔顶部。鼻腔被鼻中隔分为左、右两腔。鼻孔通外界,鼻后孔通鼻咽部。鼻孔内表面衬以皮肤,上有鼻毛,鼻毛过滤空气中的尘埃而净化吸入气。鼻腔是由骨和软骨覆以粘膜而成,表面上皮为假复层纤毛柱状,下方有丰富的血管和腺体。腺体分泌的粘液能吸附吸入气中的灰尘、粉末等小颗粒,然后随分泌物排出。鼻腔粘膜还起着增加吸入气的温度和湿度的作用。鼻腔外侧壁结构较复杂,有三个突出的鼻甲,由上而下分别称为上鼻甲、中鼻甲和下鼻甲。各鼻甲下方被遮蔽的裂隙分别称为上、中和下鼻道。上鼻道前部有鼻泪管的开口。上鼻甲与鼻中隔的上方粘膜内还有司嗅觉的嗅细胞,所以鼻也称嗅觉器官。鼻炎时,粘膜充血,嗅细胞感受性下降。鼻腔还与鼻旁窦相通,故鼻腔粘膜发炎时可蔓延到鼻旁窦,引起鼻旁窦炎。

鼻咽 咽(pharynx)是一个垂直的肌性管道,前后略扁,位于鼻腔、口腔和喉的后方。其上方的顶接颅底,下方分别与喉、食管相通。咽自上而下分为鼻咽部、口咽部和喉咽部。鼻咽(nasopharynx)部的侧壁上、左、右各有一个咽鼓管口,以此与中耳鼓室相通。

喉

喉(larynx)既是呼吸的通道,又是发音的器官,位于颈前部、喉咽前方,向上藉喉口与喉咽相通,向下与气管相通。前方为皮肤、浅筋膜、颈深筋膜和舌骨下肌群覆盖,两侧有颈部的血管神经及甲状腺侧叶。

成年人喉的位置,上界正对第4、5颈椎椎体之间,下界平第6颈椎椎体下缘附近。女性的喉略高于男性,小儿高于成人,可达第3颈椎,随年龄增长喉的位置逐渐下降,故老人的喉位较低。

喉上方借韧带和肌肉连于舌骨,下方借肌肉连于胸骨,故吞咽和发音时,喉可上下移动;喉的后方与咽紧密连接,但咽后壁与颈椎前筋膜间仅借疏松结缔组织连络,所以当头颈向左、右转动时,喉和咽可一起稍向左、右方向移动。

喉软骨 喉软骨借关节、韧带和膜相连结,构成喉的支架,保持喉腔的通畅,以利呼吸,并供喉肌附着。喉的软骨包括不成对的甲状软骨、环状软骨、会厌软骨和成对的杓状软骨和楔状软骨等。

(1) 甲状软骨,在喉软骨中最大,位于舌骨下方。由左、右两个四边形软骨板构成,组成喉的前、外侧壁。两板前缘在男性约以直角相连(女性约为110度)形成前角,前角上端向前突出叫喉结,成年男性特别明显,可在体表扪到,成为男性第二性征之一。

(2) 环状软骨,在甲状软骨下方,其下缘与气管相连,它形似指环,质地坚厚,是喉与气管中唯一完整的软骨环,对支撑呼吸道的开张具有重要作用。此环前部狭低部分名环状软骨弓,弓的后方与第6颈椎平行,可作为咽和喉下界的体表标志。

(3) 会厌软骨,形似树叶,上宽下窄,以下端狭细的茎附于甲状软骨内面。

(4) 杓状软骨,是一对略呈三角锥体形的软骨,与环状软骨板上缘构成关节。

喉肌 喉肌属于横纹肌，除环甲肌之外均位于喉内。喉肌有：①环甲肌。②环杓侧肌。③环杓后肌。④甲杓肌。⑤声带肌。⑥杓横肌。⑦杓斜肌。对于喉肌的作用，一般认为开大声门的是环杓后肌；缩小声门的是环杓侧肌，此外尚有杓横肌与杓斜肌。有人认为甲杓肌、声带肌亦参与缩小声门。甲状会厌肌（由甲状软骨至杓会厌襞内）扩大喉口及喉前庭；位于杓状会厌襞内的杓会厌肌和杓横肌、杓斜肌有缩小喉口及喉前庭的作用。总之，喉诸肌的拮抗和协同作用，可以控制喉口和声门裂的大小，以及声带的弛张，从而调节声量大小、语音高低和通气量的多少。

近年通过精细的解剖观察以及喉肌电图的研究，认为各喉肌孤立收缩、单独作用、相互对抗的观点，并不完全符合实际情况。现在趋向认为各喉肌的作用是相互协调的，某一肌的作用如何，往往与其他肌的活动状态和是否协同收缩有关。

喉腔 喉的内面覆以粘膜，围成喉腔。喉腔上通咽腔，下连气管，覆盖会厌舌面、喉面上半、杓状会厌襞上部及声襞的粘膜表面为复层扁平上皮；喉腔其余部分皆由假复层柱状纤毛上皮衬覆。会厌舌面及杓会厌襞上均有味蕾，可感受味觉的刺激。粘膜深面为粘膜下层，内含丰富的腺体和淋巴组织。

喉腔的上口由会厌上缘，杓状会厌襞和杓状软骨间襞围成，称为喉口。在喉腔侧壁，有两条矢状位的粘膜襞，上位的为前庭襞，下位的是声襞，将喉腔划分三部。从上向下依次为喉前庭、喉中间腔及声门下腔（喉下腔）。前庭襞（室襞、假声带）的深面是前庭韧带，是喉中间腔的上界。两侧前庭襞之间的裂隙为前庭裂。声襞是喉中间腔的下界，与位于其内的声韧带和声带肌共同构成声带。两侧声襞、杓状软骨底的内侧缘及声带突之间为声门裂（声门），它比前庭裂长而窄，是喉腔最狭窄处。声门裂的前2/3位于二声襞之间的膜间部，后1/3为软骨间部。中国人声带长度男性约为23mm，女性约为17mm。声带中点是声带癌、声带小结和息肉的易发部位。声襞的体表投影约在甲状软骨前缘中点水平面上。当用间接喉镜进行检查时，通过喉口，向下可看到粉红色的前庭襞和呈白色、表面光滑的边缘整齐菲薄的声襞。喉中间腔的侧壁向外侧突出的囊腔称为喉室。

喉的血管、淋巴和神经 喉的动脉主要由甲状腺上、下动脉分出的喉上、下动脉供给。静脉与同名动脉伴行，通过喉上静脉最后注入颈内静脉；而喉下静脉最后注入头臂静脉。淋巴引流以声襞为界，分为上、下两组，上组注入颈外侧深淋巴结上组，下组部分引流入颈外侧深淋巴结下组，另一部分注入喉前淋巴结和气管前淋巴结。喉的声襞以上的感觉神经是喉上神经喉内支；声襞以下的感觉神经是喉下神经。喉上神经外支支配环甲肌，其余喉肌由喉返神经支配。迷走神经和交感神经过咽神经丛分布至喉。

鼻旁窦

鼻旁窦（鼻窦）（paranasal sinus）是指与鼻腔相通，位于额骨、筛骨、蝶骨及上颌骨内衬有粘膜的腔隙。鼻旁窦共有四对，其名称和它所在的骨名一致。一般认为鼻旁窦的主要功能为湿润和温暖吸人的空气，对发音起共鸣作用，保护对头部的震荡，同时也减轻颅骨的重量。窦内面覆以粘膜，与鼻腔粘膜相连续。粘膜易发生炎症而致鼻旁窦炎。此时粘膜上皮的杯形细胞增生，固有层水肿，血管周围有淋巴细胞、浆细胞浸润，粘膜肥厚。粘膜上皮的纤毛向窦口摆动，气体慢速流经窦口时，窦内产生负压，有助于将窦内的内容物排出。鼻旁窦于出生后才逐步发育，到青春期显著扩大，是人的面型发生变化的因素之一。窦的形态和体积有个体差异。

上颌窦 上颌窦位于上颌骨体内，是鼻旁窦中最大者，在成人其容积平均为12.8ml，形似三角锥体。窦顶为眶的底壁，有眶下血管和神经穿过。眶下壁有时薄如纸甚至缺如，眶下神经仅借骨膜和窦粘膜与窦隔开，上颌窦病变时可受累。窦底为上颌骨的牙槽窦，骨质薄或缺如，除切牙外其他牙根部都有可能突人窦内，尤以磨牙为多，炎症可互相波及。窦底低于鼻腔底和上颌窦口。窦前壁朝向面部，在犬齿窝处骨质薄，可为上颌窦手术的人路。窦后壁朝向颞下窝。窦内侧壁为鼻腔外侧壁的一部分，其下方（在下鼻道）骨质较厚，近下鼻甲附着处的下方最薄，是临床上良好的穿刺部位。中鼻道处为膜性壁，上颌窦口位于此处，由于窦口位置高，因而不利于通气和引流，如鼻腔长期阻塞，引流不畅，易导致慢性上颌窦炎。上颌窦经半月裂孔开口于中鼻道。由于上颌窦开口还在额窦和筛窦前小房开口的下方，后两者的分泌物可沿漏斗侵人上颌窦。由于鼻腔被膜性、或骨性隔分为二部，也妨碍窦的彻底引流。

额窦 位于额骨额鳞下部的骨质内。其容积为1.0—4.4ml不等，一般为三角形。左、右额窦之间的隔常偏居一侧。窦前壁内含板障，后壁薄与脑膜及大脑额叶相邻，有关静脉可穿此壁通人硬膜下腔，故额窦感染可侵人颅内。窦的底壁最薄，与眶、鼻及筛前小房相邻。额窦口位于窦底，多开口于中鼻道前部。

筛窦 筛窦在眶内侧壁与鼻侧壁上方之间，颅前窝之下，位于筛骨迷路内，为蜂窝状小房（3—18个），常以中鼻甲附着处划分为前、后两组小房（也有分为前、中、后三组者），前（及中）组小房位于中鼻甲附着处的前下方，开口于中鼻道，后组位于其后上方，开口于上鼻道。

蝶窦 蝶窦位于垂体下方的蝶骨体内。在成人平

均容积为7.5ml。蝶窦中隔将其分为左、右两窦。中隔常偏向一侧，有时中隔呈水平位，致使两窦上、下重叠。蝶窦顶部与视交叉、垂体为邻；后部与脑桥和基底动脉为邻；外侧壁与海绵窦、颈内动脉及第Ⅲ—Ⅵ脑神经毗邻；其底部为鼻咽部的顶，其前缘有蝶腭动脉的鼻中隔支，下外方有翼管神经通过。上述相互毗邻具有临床意义。窦前壁最薄，蝶窦口位于其上部通向蝶筛隐窝。因窦口高于窦底，对引流不利。蝶窦发育程度有个体差异。

鼻旁窦常见病变　以鼻旁窦炎症及良性肿瘤（骨瘤）为常见。有的为质软的松质骨，体大；有的为质硬体小的密质骨。良性肿瘤中还有上皮性乳头状瘤。鼻旁窦亦为恶性肿瘤好发部位，且以上颌窦为最多。

气管与主支气管

气管（trachea）与主支气管（main bronchus）是位于喉和肺之间的呼吸通道。

解剖　气管平第6颈椎，借环气管韧带与环状软骨相连，下行至第5胸椎平面分为左、右主支气管（活体立位平第5—6胸椎）。两主支气管分叉处称为气管杈，其夹角约70°。成人气管全长为7.6—15cm，平均10cm，女性略短。根据气管所在部位可分为颈、胸两段，两段长度约相等。气管起始部位较浅，在颈下部和降入胸部位置转深。气管的上2/3位于正中矢状平面，其下1/3因有主动脉弓越过而稍偏向右。它由疏松结缔组织围绕，具有一定活动度，当头转向一侧时，气管随之向同侧移动，食管则略为移向对侧。故作气管切开术时，应注意将头置于正位。头后仰时，气管可上升约1.5cm，其轮廓明显，且接近体表，易于触摸。在气管杈处形成突向管腔的矢状位锐嵴名为气管隆嵴，是气管粘膜最敏感处，也是支气管镜检查的重要标志。成人切牙至气管隆嵴的距离为22—31cm；儿童约为16cm；乳儿约13cm。右主支气管较垂直，粗短，长约2.5cm；左主气管较水平，细长，长约5cm。在气管两侧有颈动脉鞘，内有颈动脉。气管胸段的前方与两侧都有胸腺及纵隔内的大血管紧邻。右主支气管的后方与上方有奇静脉绕过，左主支气管的前方与上方有主动脉弓绕过。

血供、淋巴和神经　气管和主支气管由甲状腺上、下动脉和支气管动脉及食管动脉供给。静脉汇入甲状腺下静脉丛。淋巴管汇入气管支气管淋巴结、气管前淋巴结及气管旁淋巴结。神经支配：迷走神经的副交感纤维支配支气管平滑肌和腺体，使平滑肌收缩和腺体分泌。交感神经来自T2—T7，在颈下神经节和胸部交感干神经节换元，节后纤维使血管收缩和支气管平滑肌舒张。

管壁结构　气管与主支气管管壁的结构分为粘膜、粘膜下层及外膜三层。

粘膜层　粘膜上皮为假复层柱状纤毛上皮。电镜下可见到多种细胞：①纤毛细胞，纤毛细胞呈柱状，胞核位于基部，细胞器均集中于细胞顶部，其中微丝与微管较多，游离面有纤毛，长约5μm，直径约0.25μm。每个细胞约有200根纤毛，其顶端伸在表面的粘液层内。当纤毛运动时，将表面粘液及附着的尘粒推出，为净化呼吸道重要作用之一。②杯状细胞，形如高脚酒杯，细胞顶部充满粘液性分泌颗粒，含糖蛋白，细胞分泌的糖蛋白释放后，与水结合形成粘液，被覆在纤毛细胞的表面。炎症时，此类细胞增生，粘液分泌增加，使患者咳嗽多痰。③刷细胞，细胞游离面均有整齐的微绒毛。此类细胞又分成Ⅰ型与Ⅱ型。Ⅰ型细胞内滑面内质网与糖原较多，在微绒毛附近有许多吞饮泡，细胞与传入神经末梢接触，形成突触，故认为此种细胞具有感受功能。Ⅱ型细胞分化较低，大部分为未成熟细胞，它可转变成纤毛细胞或杯状细胞。④基细胞，是未分化细胞，呈圆形，位于上皮基底部，有增殖能力。⑤内分泌细胞，又称小颗粒细胞。细胞基部有分泌颗粒，直径约100nm，用免疫细胞化学方法证明分泌颗粒内含5－羟色胺，因此也属于APUD系统。胚胎期肺的传导部常有5—10个内分泌细胞排列组成卵圆形小体，细胞基部有传入神经支配，此种结构称为神经上皮小体（neuroepithelial body，NEB），细胞中除含有5－羟色胺外，尚分泌铃蟾肽及生长抑素等肽类物质，参与调节呼吸管道平滑肌和血管平滑肌的收缩与腺体的分泌作用。上皮基部的基膜较厚。固有膜的结缔组织内有较多的弹性纤维，使管道富有弹性，固有膜内常见弥散淋巴组织或淋巴小结与浆细胞。

粘膜下层　粘膜下层为疏松结缔组织，与固有膜无明显的分界，除血管、淋巴管、神经束外尚有混合腺（或称气管腺）、淋巴组织等。气管腺的粘液性腺泡分泌粘液，与杯状细胞分泌的粘液共同形成较厚的粘液层，覆盖在上皮的表面，粘附异物与细胞等。其浆液性细胞分泌溶菌酶及分泌片，浆细胞分泌的IgA经过上皮细胞时，与分泌片结合形成分泌型IgA，附在粘膜上皮的表面，起破坏外来抗原的作用，其分泌量因人而异，有些人常因缺少这种免疫球蛋白易患呼吸道感染。

外膜　外膜为疏松结缔组织，内有C字形透明软骨环构成支架，整段气管共有16—20个，软骨环之间以弹性纤维组成的膜状韧带连接，使气管保持管道通畅。软骨环位于气管的前外侧，其缺口朝向气管的后壁，此处有弹性纤维组成的韧带和平滑肌束填充。当年龄增长时，透明软骨转变成纤维软骨。

常见病变　长期有害刺激（如吸烟等）及细菌、病毒的反覆感染，使气管和支气管的粘膜发生慢性炎症病变，如粘液腺体肥大、增生、分泌亢进。杯状细胞也出现区域性增多，粘液分泌也增多。纤毛细胞变性、坏

死、脱落,使纤毛运动减弱,减弱其过滤与净化的功能。严重时,假复层纤毛柱状上皮转变为复层扁平上皮,常称之为鳞状化生。以上情况可削弱或破坏纤毛上皮运送粘液的能力,还可使 SIgA 的合成受到严重的影响。反覆慢性支气管炎可累及管壁内小血管,引起血供不足,壁内血管减少,血管腔变窄,弹性纤维稀疏或消失,平滑肌萎缩,甚至软骨也有不同程度萎缩,结果支气管壁失去支持,腔内压力增加,形成支气管扩张。扩张的支气管呈圆柱形,即整段管或呈均匀扩张、或呈囊形,而末段均扩张如囊,支气管粘膜肥厚增生,管壁内血管充血,并有淋巴细胞浸润,病程长久时,管壁变薄,上皮萎缩,管壁内纤维增生。支气管扩张时,囊腔内积有大量异臭脓性渗出物,易招致再次感染。严重时粘膜还可形成溃疡,侵蚀血管,引起咯血,发热等症状,有时还产生败血性血栓,如血栓流至脑部,则可发生脑脓肿。

肺

肺(lung)是人体重要的呼吸器官,执行气体交换功能。目前已知它还具有某些"非呼吸"功能。肺由支气管树和6亿—8亿个肺泡构成,前者是肺的支架,主要执行气体传导功能,为肺的传导部;后者是气体交换的场所,为肺的呼吸部。空气中的 O_2 和血液中的 CO_2 藉分压(P)差以扩散方式在呼吸部进行气体交换,使机体不断获得足够的 O_2 和排出代谢产物 CO_2。

胚胎发生 呼吸器官来源于内胚层,在原始咽之腹壁出现喉气管沟,此沟逐渐深陷而形成喉气管憩室并向尾端生长,再分化为左、右两肺芽,近端未分裂的那段即形成气管。肺芽再生长发育成支气管树、肺泡管、肺泡囊及肺泡。围绕肺芽的脏壁中胚层则衍生出结缔组织、软骨、平滑肌及毛细血管等。胎儿出生以前,肺内无空气,为一实质器官,其比重大于水、入水即沉。随着出生后的第一次呼吸,肺内留存残余气体,故比水轻,放入水中浮于水面。法医以此沉浮实验鉴定是否为死胎。胎儿约在26—28周胎龄时,肺泡已能分泌肺泡表面活性物质(alveolar surfactant),此时娩出,可以存活。

解剖 肺位于胸腔内。左、右两肺分居纵隔两侧、膈之上。表面覆以浆膜,为胸膜脏层。脏层表面有少许液体,可以减少呼吸时肺与胸壁的摩擦。右肺受肝脏的影响,膈位置抬高,形状宽而短;左肺因受心脏偏于左侧的影响,形状窄而长。初生儿的肺为粉红色,随年龄增长,烟尘在肺内沉积而渐呈灰暗色或蓝黑色,故老年人的肺颜色最深。由于肺泡内含有大量空气,肺内又含有弹性纤维,所以质软而轻,呈海绵状。

肺呈圆锥形,具有一尖一底,两面(胸肋面、纵隔面)和三缘(前缘、后缘和下缘)。肺尖从胸廓上口突入颈根,可超出锁骨内侧1/3上方2—3cm。肺底又称膈面,略向上凹。胸肋面即外侧面,隆凸,与胸壁一致。内侧面朝向纵隔,又称纵隔面,其中央长椭圆形的凹陷处,即肺门,是支气管、肺动、静脉和淋巴管、神经进出肺的地方。这些出入肺门的结构,由结缔组织包绕在一起,将肺连于纵隔,称为肺根。肺根内的主要结构由前向后依次为肺静脉、肺动脉和主支气管(支气管);自上向下,在右侧为支气管、肺动脉和肺静脉;左侧为肺动脉、支气管和肺静脉。此外,肺门附近还有几个肺门淋巴结。肺纵隔面与纵隔的器官相邻,在固定的标本上显出压迹,显示其毗邻关系。肺的前缘锐利,右肺较直,左肺下有凹入的心切迹,心切迹下方有一向前下的突出部,为左肺小舌。肺的后缘圆钝。胸肋面和内侧面与肺底的分界线是下缘,在胸肋面与肺底交界处,亦较锐利,并伸向肋膈隐窝,其位置可随呼吸而上下移动,在平静吸气时仅达肋膈隐窝上方,此时肺下界与胸膜下界相距约5cm。每侧肺借斜裂(叶间裂)分为上、下叶;右肺上叶又借水平裂(右肺副裂)分出一中叶,因而右肺为三叶。

体表投影 肺的前界,两侧均由锁骨内侧端上方约2.5cm处开始,斜向下内,经胸锁关节后面至第2胸肋关节平面,两侧都向前正中线靠拢,几乎平行地垂直向下达第4胸肋关节平面,至此,两侧前界又分离。右侧继续下行至第6胸肋关节处移行为下界。左侧者则沿第4肋软骨平面转向外侧,最远可距前中线5cm处,然后转向下,越过第4肋间隙、第5肋软骨、第5肋间隙达第6肋软骨中点处,移行为下界。在平静呼吸时,肺下界一般比胸膜返折线高出两肋(约5cm)。两肺下界虽起始处不同,但同在锁骨中线平第6肋,腋中线平第8肋,肩胛线与骶棘肌外缘处平第10肋,在后正中线平第10胸椎棘突尖。右肺下界又因借膈与肝相邻,其下缘较左肺者略高。肺下界随年龄增长而有所下降,故老年人较低。两侧斜裂体表投影基本相同,仅左侧者稍垂直,斜裂在后方约平第3胸椎棘突开始,弯向下前,沿第6肋至腋中线转向前达第6肋骨与肋软骨交界处。水平裂始于右腋中线斜裂处,沿第4肋水平向前,达右肺前界。

肺导气部 左右主支气管在肺门处分出肺叶支气管。肺叶支气管入肺后再分为肺段支气管,此后反覆分支,呈树枝状,称为支气管树。支气管分支可达23—25级,最后连于肺泡。每侧肺有10个段支气管,其命名是取支气管的第1个字母"B"加上段的序数。

支气管树分支到内径2—3mm的统称小支气管或小气道;内径1mm左右者称细支气管。从1级支气管至终末细支气管为肺的传导部,约分支17级。终末细支气管以下的分支为肺呼吸部。后者包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡。呼吸性细支气管、肺泡管上均有肺泡。分支最终达23—25级。

现将两肺肺段支气管的名称和编号排列如下:

右　肺	左　肺
1.尖段支气管(BⅠ)	1+2.尖后段支气管(BⅠ+BⅡ)
2.后段支气管(BⅡ)	
3.前段支气管(BⅢ)	3.前段支气管(BⅢ)
4.外侧段支气管(BⅣ)	4.上舌段支气管(BⅣ)
5.内侧段支气管(BⅤ)	5.下舌段支气管(BⅤ)
6.尖(上)段支气管(BⅥ)	6.尖(上)段支气管(BⅥ)
7.内侧(心)底段支气管(BⅦ)	7.内侧(心)底段支气管(BⅦ)
8.前底段支气管(BⅧ)	8.前底段支气管(BⅧ)
9.外侧底段支气管(BⅨ)	9.外侧底段支气管(BⅨ)
10.后底段支气管(BⅩ)	10.后底段支气管(BⅩ)

注：右肺段支气管1—3属上叶;4—5属中叶;6—10属下叶。左肺1—5属上叶;6—10属下叶

支气管肺段　每个段支气管的分支与其所属的肺组织构成一个肺段。肺段呈圆锥形,以段支气管入口为尖,朝向肺门,其底构成肺的胸膜面。肺段之间借结缔组织和肺段间静脉分隔,偶而有小动脉及小支气管越过界线,但肺段基本上是一个独立单位。左右肺各分段,命名时取段Segmentum的第1个字母"S"加上段的序数。两肺的段支气管进入同名肺段,如尖段支气管进入尖段上叶。右肺上叶的尖段(SⅠ)位于第1肋上方,其纵隔面在肺根上界平面以上,BⅠ垂直上行达肺尖,气体流通不畅,故SⅠ为肺结核的易发部位(左肺为尖后段即SⅠ+Ⅱ);两肺的BⅡ、BⅥ方向朝后,故SⅡ、SⅥ为肺脓肿、坠积性肺炎的易发部位。肺炎病变可累及整个肺叶,也可累及二、三个大叶。

肺导气部各级支气管的组织结构　肺内支气管、细支气管及终末细支气管的管壁结构分粘膜、粘膜下层和外膜层。随管道的分支而内径渐细,管壁渐薄,分层也逐渐不明显。管壁结构的变化是上皮为假复层纤毛柱状上皮,逐渐变薄,杯状细胞逐渐减少,混合腺逐渐减少,透明软骨呈不规则片状,并逐渐减少;平滑肌从分散的螺旋形排列,逐渐增多,形成环行肌束。电镜观察细支气管及终末细支气管上皮,还可见到一种分泌细胞或称无纤毛细胞。细胞为高柱状,顶部呈圆顶状凸向管腔,滑面内质网较多,顶部胞质内有分泌颗粒,分泌物内含有蛋白水解酶,可分解管腔内的粘液,以利排出。当机体抵抗力降低,如过度劳累、受寒或生理性防御功能减弱,支气管粘膜自净机制有障碍时,生物性病原体循呼吸道进入肺,多数是来自上呼吸道的常驻病菌,可乘虚侵入各级支气管,根据不同的生物性病原体的致病作用以及机体反应性的强弱,可引起肺部病变。根据病变范围不同,可分为大叶性肺炎、小叶性肺炎和间质性肺炎等。

肺呼吸部　肺呼吸部是指呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡,为内径0.5mm以下的短管,肺泡开口于管壁。管壁上皮由单层纤毛柱状上皮移行为单层柱状或单层立方上皮。上皮下有薄的固有层,内有胶原纤维、分散的平滑肌与弹性纤维。肺泡管是由许多肺泡围成的管道,管壁不完整,只存在于相邻肺泡开口处。此处上皮为单层立方上皮或单层扁平上皮,下有薄层组织和少量平滑肌。肺泡囊是数个肺泡共同开口的空腔,但在相邻肺泡开口处的管壁中无平滑肌膨大。肺泡是支气管树的终末部分——薄壁杯形的囊泡,为气体交换的场所(见"肺泡"条)。

肺的血液循环　肺具有双重血液循环。一是属于肺循环的肺血管系统:肺动脉将右心室的静脉血引入肺,分成毛细血管围绕肺泡,静脉血在此与肺泡气进行气体交换(摄入O_2,排出CO_2)而成动脉血,再由肺静脉运回左心房。肺循环是执行肺功能的循环。另一套是属于体循环的支气管动脉,供呼吸性小支气管以及上呼吸道的营养。肺循环和支气管血管的末梢之间有吻合支沟通。因此,有一部分支气管静脉血液可经吻合支进入肺静脉而入左心房,使动脉血中掺入1%—2%的静脉血。肺血流量,即右心输出量,基本与左心输出量相等,约5—6L/min·m²(体表面积)。肺血管壁较薄,因而肺血流和分布受重力影响较大。平卧时肺各部分血流量的分布大致相等,但直立时由于重力作用,肺尖部血流甚少,从肺尖到肺底血流量是逐段增加的。但是肺的最底层血流量又趋于减少,这是由于肺底部组织间液的压力也因重力影响而增加,使肺小血管口径相对缩小而致。肺底部在整个心动周期都有血流通过。肺循环的血量约为总血量的9%,两肺含有血液平均约450ml。由于肺组织和肺血管的可扩张性大,故肺部血容量的变动范围较大,故肺循环血管起到贮血库的作用。

肺动脉干在左支气管前方分成左、右肺动脉,入肺后,分布型式一般与支气管树相同。支气管动脉,左侧多发自胸主动脉前面;右侧常发自上位肋间动脉(多为第3肋间动脉)。动脉多数沿支气管后壁入肺。肺动脉壁较主动脉壁薄,仅为后者厚度的1/3。肺动脉分支短而粗,故其可扩张性大,对血流的阻力小,使肺动脉压远比主动脉压低。正常人肺动脉收缩压和右心室收缩压相等,平均为2.9kPa,舒张压为1.0kPa,血浆胶体渗透压平均为3.3kPa,故使入肺毛细血管吸收组织中液体的力量较大,因此在正常情况,肺部组织液的压力为负压。这负压使肺泡膜和毛细血管壁互相紧密相贴,有利于肺泡和血液之间的气体交换;它还有利于肺泡内液体的吸收,使肺泡内不积聚液体。但在肺静脉高压的病理情况时(如左心室衰竭),肺循环毛细血管血压也升高,使液体能积聚在肺泡或肺组织间隙中,形成肺水肿。

肺循环血管平滑肌对局部环境中某些化学因素的

改变可发生反应。其中最重要的是对低氧的反应。当肺泡氧分压(pO_2)降低时,肺泡周围的微动脉收缩,局部血流阻力增大。它具有重要的生理意义。因为当肺的某一部分肺泡通气不足而使 pO_2 降低时,该部分血管收缩,血流减少,使流经通气不足肺泡的血量减少,使较多的血液流经通气充足的肺泡,有利于气体在血液和肺泡之间进行有效的交换。在高海拔地区,大气压低,吸入气中 pO_2 也低,引起肺循环微动脉广泛收缩,肺动脉压显著升高。肺动脉高压,使右心室负荷加重,长期则导致右心室肥厚。

肺的神经 交感神经的节前纤维来自脊髓 T2—T7 段,在第 2—4 胸交感干神经节内换元,其节后纤维有扩张支气管(即抑制支气管平滑肌收缩),和缩血管的作用。自迷走神经背核发出的纤维经肺丛、支气管丛,使支气管收缩、腺体分泌和血管舒张。传入纤维经迷走神经至中枢,构成调节呼吸反射弧的传入支。

肺的非呼吸功能 肺除了呼吸之外的其他功能统称为肺的非呼吸功能。非呼吸功能包括防御、贮血、排泄和代谢等功能。

防御功能 肺通过反射活动、腺体分泌、纤毛运动、肺泡内清除等多方面作用,构成肺的防御功能,使机体免受异物和有害气体的侵袭。某些如氨、氯等有害气体以及机械刺激作用于鼻、咽、喉等部位,可反射性地引起呼吸暂停,或引起咳嗽、喷嚏等反射。这些反射在睡眠、麻醉和昏迷时均减弱。异物进入呼吸道时,颗粒在 10μm 以上时,碰撞在鼻腔内弯曲的鼻中隔上,几乎能完全阻塞呼吸道。如颗粒的直径为 2—10μm,则进入呼吸道而沉积在气管、支气管、细支气管壁上,通过粘液纤毛系统的活动而被排除。粘液纤毛系统由呼吸道表面的纤毛上皮细胞、腺细胞和杯状细胞等分泌的粘液组成。分泌液含糖蛋白,具粘滞性,能粘着颗粒,再通过纤毛有规则的协调摆动把粘着异物的粘液,按 10—20mm/min 的速度向呼吸道上端运送,最后通过咳嗽排出。悬浮在空气中的小于 2μm 的微颗粒能达到终末细支气管、肺泡管和肺泡,它们能被吞噬细胞吞噬而被细胞内的蛋白水解酶和过氧化物酶所消化。除了上述的非特异性吞噬作用外,尚有一些体液免疫因素参与。由于这些防御功能,下呼吸道和肺几乎无菌。但有些毒气如氧化氮、氧化硫等可削弱纤毛运动;干燥可使纤毛细胞受损,使防御功能受损,机体易受吸入的毒气或异物损害。缺氧可抑制肺巨噬细胞的吞噬作用,大量异物滞留在呼吸道,刺激分泌大量粘液,可造成气道阻塞及细胞损伤,以致病原体可乘机侵入,有时可形成炎症,发生肺不张以及造成呼吸功能障碍。肺循环的大面积毛细血管床有滤过器的作用,可以阻挡静脉血中的微小颗粒进入体循环,毛细血管内皮细胞也具有吞噬功能,有些微小颗粒可被吞噬尔后被分解。

贮血功能 肺血管床面积大,且极易扩张。肺循环和左心房一起可作为贮血库。肺还参与机体与外环境之间水和溶质的交换。成人每日从呼吸道丧失水分约 250ml。任何进入肺泡中的液体可迅速被吸收入血。

代谢功能 肺的代谢功能是指肺具有能合成、激活、释放和分解某些生物活性物质的功能。肺能合成肺泡表面活性物质、5-羟色胺、组胺等。肺还能制造一些化学物质释放入血,引起局部或远离器官的反应,这些物质有缓激肽、组胺、5-羟色胺、前列腺素、肝素等。肺还有激活某些物质的作用,如肺血管内皮细胞管腔面表面的一种转换酶,能将血液中约 70% 的血管紧张素Ⅰ转变成有活性的血管紧张素Ⅱ。这种转换酶活性的改变可能影响血液中血管紧张素Ⅱ的水平,继而影响血压的水平。另一方面,当血管紧张素Ⅰ含量增加时,肺中还存在另一种分解血管紧张素Ⅰ的羧肽酶,可防止血管紧张素形成过多。肺无灭活血管紧张素Ⅱ的功能。肺还能从肺循环静脉血中清除一些物质,避免他们进入体循环系统而影响其他器官的活动。这些物质有 5-羟色胺、乙酰胆碱、缓激肽、前列腺素、去甲肾上腺素等。肺的 APUD 细胞和一些神经纤维能释放某些生物活性肽,如血管活性肠肽、P 物质、阿片肽、缩胆囊肽、生长抑素等。肺的代谢功能具有重要生理和病理意义,如抗原、抗体反应使肺内生成肥大细胞并释放组胺、白三烯、缓激肽等,可导致发作支气管哮喘。肺泡缺 O_2 使肺内生成白三烯,后者引起肺血管收缩导致肺动脉高压。肺血管内皮损伤时,由于前列环素(PGI_2)减少,促使静脉内血小板聚集形成静脉栓塞。

常见病变 按其性质肺常见病变有炎症、肿瘤、变态反应以及气道阻塞性疾病。实质上,病变可以造成肺泡的过度膨胀,是由于呼出气量小于吸入气量之故;或由于炎症,支气管壁结构变薄而扩张;或由于肿瘤的压迫,气道的阻塞以及肺泡表面活性物质分泌异常等原因造成肺叶不张或萎陷,它们的最终结果是影响正常的通气和换气功能。

细小支气管的内径本来就很细,它的管腔不论是由炎性渗出物的阻塞、周围纤维化和疤痕收缩的压迫、或是由于哮喘时平滑肌的痉挛,均可使管腔进一步狭窄。这时,吸气时,管腔稍大尚能吸入少量气体;呼气时,管腔缩小,呼出气量少,久而久之,肺泡内的气体愈积愈多而过度膨胀,导致肺气肿(pulmonary emphysema)。其次,由于肺泡壁弹性纤维发生退行性变、萎缩(如老年人)或损害,也可因残气量过多而发生肺气肿。肺气肿时,毛细血管受压、血管床减少,发生肺血管阻力增加和缺氧引起的肺动脉痉挛,可导致肺动脉高压和右心扩张,造成肺源性心脏病。

支气管常因慢性炎症而使管壁结构发生显著改变,粘膜上皮坏死,壁内神经细胞和平滑肌萎缩,使支气管壁紧张度降低,排出分泌物的能力降低,分泌物潴留腔内,使微生物孳生和炎症继续发展,管壁薄弱,呼

吸时不能承受管腔内的压力，使管腔逐渐扩大而发生支气管扩张（bronchiectasis）。支气管被肿物压迫或腔内被异物部分阻塞时，也可发生支气管扩张。

由于肺泡表面活性物质的缺少，特别是在早产儿，或由于压迫、阻塞等原因使肺不能正常地扩张，在临床上称为肺不张。

肺泡

肺泡（alveolus）是呼吸过程中气体交换的场所。肺泡中充满的气体称为肺泡气。成人每侧肺约有3亿—4亿个肺泡，总面积可达70—80m²。相邻肺泡之间的组织称为肺泡隔。肺泡隔中含有极其丰富的毛细血管网、弹性纤维、网状纤维和胶原纤维等结缔组织成分。肺泡一面开口于肺泡囊、肺泡管或呼吸性细支气管；另一面则与肺泡隔的结缔组织和血管相接触。肺泡隔中的毛细血管网保证了血液与外界气体的交换，其中的弹性纤维则与肺泡的弹性回缩有关（图）。相邻肺泡之间有小孔相通，即肺泡孔，直径约10—15μm，是沟通相邻两肺的孔道。当某一终末细支气管阻塞时，可通过肺泡建立侧支通气。



肺呼吸部模式图

1.呼吸性细支气管　2.肺泡孔　3.肺泡管　4.肺泡　5.肺泡囊

肺泡上皮　肺泡表面内衬单层扁平上皮，有Ⅰ型、Ⅱ型两种。

Ⅰ型上皮　Ⅰ型上皮细胞扁平，表面光滑，厚约0.2nm，呈薄膜状。肺泡表面大部分由此上皮覆盖。肺泡中的O_2和CO_2是通过呼吸膜与肺毛细血管血液中的O_2和CO_2藉弥散而进行交换。Ⅰ型上皮无增殖能力，损伤后由Ⅱ型上皮分化补充。

Ⅱ型上皮　又称分泌细胞，细胞呈圆形或立方型，表面有少量微绒毛，细胞除含有常有的细胞器外，尚含有特征性嗜锇性板层小体。小体外包薄膜，以胞吐方式将内容物释放出肺泡表面，铺成一薄膜称肺泡表面活性物质，其具有降低肺泡表面张力的作用。

肺泡的通气结构　呼吸膜是肺泡气与血液气体交换通过的结构，又称气－血屏障。它是由肺泡表面活性物质、肺泡上皮、基膜、肺毛细血管基膜与内皮组成，其厚度为0.2—0.7μm。气体弥散速率和呼吸膜的厚度成反比。

肺泡表面活性物质　肺泡表面活性物质（alveolar surfactant）由Ⅱ型上皮合成和分泌，涂布于肺泡和小气道表面。

成分　其主要成分有磷脂、中性脂肪、蛋白质和糖类等。其组成成分间的相对比例因动物的种属、分离纯化方法等不同而异。一般情况下，脂质占90%，蛋白质占10%。脂质中磷脂占78.5%，以磷脂酰胆碱为主，占磷脂的51.5%，其中二软脂酰卵磷脂是其主要功能性物质；其次为磷脂酸，约占23%；磷脂中还有一定量的磷脂酰肌醇和磷脂酰乙醇胺。肺泡表面活性物质中蛋白质（SP）含量相对较少，但SP在界面化学、生理功能、分泌和吸收中起着不可取代的作用。SP按其理化特性分成三种：①SP－A（分子量34 000）。②SP－B（11 000）。③SP－C（5 000）。其中对SP－A的研究较多，由248个氨基酸组成，含有较多的甘氨酸，还含有羟脯氨酸。其N端有23个带甘氨酸的三肽序列，具有类似胶原的结构。

主要功能　肺泡表面活性物质的主要功能是降低肺泡表面张力，以防止肺不张和肺水肿，维持正常的呼吸功能。此种功能与其组成中磷脂和蛋白质的比值有关。脂质中全饱和磷脂酰胆碱的比例越大，结合的脱辅基蛋白的量也越多，降低表面张力的程度也越大。在Ca^{2+}存在下，SP－A可以促进磷脂快速地形成表面膜，并有调节细胞分泌表面活性物质的功能。肺泡表面张力由Neergaard在本世纪20年代提出：由于肺泡内壁覆盖有一薄层液体，肺泡内充满气体，因而存在气－液交界面产生的张力。肺泡表面张力引起肺不断缩小而不易被扩张。按物理学中Laplace定律，一个半径为r的球形气泡，其表面张力T对气泡内施加的压力为P，则$P=\frac{2T}{r}$。如果大、小肺泡的表面张力相等，则肺泡内压力与肺泡半径成反比：小肺泡内压力大，大肺泡内压力小。这些肺泡如果相通，则小肺泡内的气体将流入大肺泡，结果小肺泡塌陷，大肺泡膨胀，肺泡失去稳定性；此外，呼气时，随肺泡半径减小，表面张力产生的回缩力将愈来愈大，从而使肺泡迅速萎陷，无法重新扩张。但实际上正常肺泡并无这些现象，因为肺泡表面活性物质能不断调节肺泡表面张力的缘故。由于肺泡表面活性物质的密度随肺泡半径的变小而增大；随

半径的增大而减小。所以,小肺泡表面活性物质密度大,降低表面张力的作用强,实际的表面张力小,故肺泡不致塌陷;大肺泡表面活性物质密度小,降低表面张力的作用弱,实际的表面张力大,不致过度扩张,这样就保持了大小肺泡的稳定性,有利于吸入气在肺内得到较为均匀的分布。另外,由于肺泡表面活性物质降低了表面张力,减弱了表面张力对肺毛细血管中液体的吸引作用,使肺泡得以保持相对"干燥"。成年人患肺炎、肺血栓等疾病时,可因表面活性物质减少而发生肺不张。初生儿也可因缺乏表面活性物质,发生肺不张,在肺泡内表面形成透明质膜,造成"新生儿呼吸窘迫综合征",导致死亡。现在已可应用抽取羊水并检查肺泡表面活性物质含量的方法,协助判断发生这种疾病的可能性。如表面活性物质量不足,可注射糖皮质激素或延长妊娠期,促进其生成与成熟。

肺泡通气 吸入气只有到达肺泡才能进行气体交换,这就是肺泡通气。流经肺泡毛细血管的血液不断从肺泡气中摄取 O_2;同时将 CO_2 释放到肺泡气中。再借助呼吸运动,外界空气源源向肺泡供应 O_2,使肺泡气不断更新。

肺泡通气量 真正对气体交换起作用的通气量称肺泡通气量,又称有效通气量。健康人潮气量约有2/3的新鲜气体可达到肺泡,其余1/3的新鲜气体在吸气时停留于解剖无效腔内,而呼气时,这部分新鲜气体首先呼出,而后由肺泡气充满。故下一次吸气时,这部分肺泡气又首先进入肺泡,然后再进入新鲜气体。故肺泡通气量的计算公式为:

$$\text{肺泡通气量(L/min)} = (\text{潮气量} - \text{无效腔气量}) \times \text{呼吸频率(次/min)}$$

肺泡通气量受肺泡无效腔的影响。肺泡无效腔是指进入肺泡的气体因分布不均而未能与血液气体交换部分的肺泡容量。肺泡无效腔与解剖无效腔合在一起称生理无效腔。健康人平卧时的生理无效腔等于或接近于解剖无效腔。如潮气量为500ml,无效腔气量为150ml,则每次吸入肺泡的新鲜气量为350ml,若功能残气量为2500ml,则每次呼吸仅使肺泡内气体更新1/7左右。从上述公式也可以看出浅而快的呼吸不如慢而深的呼吸有效。

无效腔气量 是指每一呼吸周期进出于呼吸道内而不参与气体交换的气量。无效腔气量的测定是由Bohr根据呼出气包括无效腔和肺泡气两部分气体浓度不同的原理而提出下列公式:

$$\text{无效腔气量(ml)} = \frac{\text{肺泡气中某种气体浓度} - \text{呼出气中某种气体浓度}}{\text{肺泡气中某种气体浓度} - \text{吸入气中某种气体浓度}} \times \text{呼出气量(ml)}$$

式中气体浓度的单位为ml/100ml

测定时如采用不参与气体交换的气体,如氦(He),所得结果为解剖无效腔气量;如采用参与气体交换的气体,如 CO_2,所得结果为生理无效腔气量。由于吸入呼吸道的空气中 CO_2 浓度仅为0.04%,可忽略不计,上列公式可以简化为:

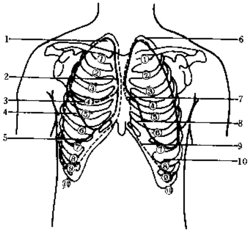
$$\text{无效腔气量(ml)} = \frac{\text{肺泡气中 } CO_2 \text{ 浓度} - \text{呼出气中 } CO_2 \text{ 浓度}}{\text{肺泡气中 } CO_2 \text{ 浓度}} \times \text{呼出气量(ml)}$$

胸膜

胸膜(pleura)是分别覆盖于左、右肺表面、胸廓内表面以及膈上面的浆膜。胸膜被覆于肺表面的部分,称脏层(脏胸膜);覆盖在胸壁内表面、膈上面及纵隔侧面的部分称壁层(壁胸膜)。胸膜的脏、壁两部在肺根处互相延续,在两肺周围分别形成两个完全封闭的胸膜腔(intrapleural cavity)。

胸膜的分部 胸膜脏层覆盖肺叶且与肺实质紧密结合在一起,故胸膜分部主要指胸膜壁层的分部。它随衬覆部位的不同可分为4个部分:即胸膜顶、肋胸膜、膈胸膜和纵隔胸膜。

(1) 胸膜顶(颈胸膜),紧贴肺尖上前方,从前方看,其最高点位于锁骨内侧1/3上方约2.5cm处(第1肋骨上方3—4cm)(见图),后方不超过第1肋。



肺与胸膜的体表投影

1.肺尖 2.右肺前缘 3.水平裂 4.斜裂
5.右肺下缘 6.胸膜顶 7.胸膜前界
8.肋纵隔隐窝 9.胸膜下界 10.肋膈隐窝

(2) 肋胸膜,借疏松结缔组织贴附于胸壁内面,易于剥离。

(3) 膈胸膜紧密地覆盖在膈的上面,不易剥离。

(4) 纵隔胸膜是覆被介于两肺之间所有器官的胸膜,借包绕肺根和构成肺韧带的胸膜移行于肺胸膜,在肺根下方移行部的胸膜介于纵隔和肺之间,向下与膈

胸膜相连续，即肺韧带，前后两层之间无肺根结构。

肋胸膜与膈胸膜反折移行处的胸膜腔也有一定的间隙，称肋膈隐窝（肋膈窦），此间隙最大，深吸气时也不能完全被肺充满，其深度可因呼吸而有所变化。立位时，因其位置最低，胸膜腔积液常聚于此。左侧肋胸膜移行于左纵隔胸膜，在相当于肺的心切迹处，形成肋纵隔隐窝。吸气时也不为肺所填充，此处的心包与胸壁之间仅隔以胸膜。

胸膜的体表投影　见图。前界（肋纵隔反折线）：从两侧胸锁关节后方起始，向上，于第1肋的内缘与颈胸膜相续；向下达胸骨角后方，在正中矢状平面彼此靠拢，直至第4肋软骨，两侧又行分离。左侧者偏向外、斜行经第4肋间隙、第5肋及肋间隙至第6肋软骨处转为下界。近50%的中国人其左胸膜前界常位于胸骨后方不超过左胸骨线，故临床上若在第5肋间隙沿左胸骨线进行心包穿刺有穿破胸膜的危险。右侧继续下降，在剑胸结合的后面接续下界。左右胸膜前界未完全靠拢，留有两个三角形间隙；在胸骨柄后方形成一个三角形的胸腺区；在胸骨体下方和左侧第5、6肋软骨后方各形成一个三角形区域，叫心包区，此区前方未被胸膜遮蔽，称内心包裸区。胸膜的下界是肋胸膜与膈胸膜的返折线。右侧起自第6胸肋关节，左侧起自第6肋软骨后方，两侧均向外下行，在锁骨中线处与第8肋相交，在腋中线处与第10肋相交转向内侧行，最后终止于第12肋骨颈的下方。右侧由于肝脏的影响，膈的位置较高，所以胸膜下界常略高于左侧。

血管、淋巴和神经　胸膜脏层由支气管动脉和肺动脉供给；壁层由支气管动脉、胸廓内动脉、肋间动脉及膈上动脉供给。静脉与同名动脉伴行。脏层的淋巴注入肺门淋巴结，神经来自肺神经丛。壁层的淋巴各部不同：胸膜顶的淋巴汇入锁骨上淋巴结；其余部分注入胸骨旁淋巴结及肋间后淋巴结；膈胸膜及纵隔胸膜的淋巴尚引流到纵隔淋巴结及腹主动脉外侧淋巴结。脏层受肋间神经和膈神经分布。

胸膜腔　胸膜腔是指两层胸膜之间的潜在腔。内仅有少量浆液，可减少呼吸时的摩擦。

胸膜腔内压　曾称胸内压，是指两层胸膜之间即胸膜腔内的压力。已如前述，胸膜腔仅是潜在的腔。如用注射针头斜刺穿入腔，并连以检压计，可测出胸膜腔内压力低于大气压，称为胸膜腔负压。负压数值越大，表示比大气压低得越多。吸气时，胸廓和肺都扩大，胸膜腔内负压加大；呼气时则负压减小。临床上胸膜腔内压可以食管内压为间接表示。这是因为食管介于肺和胸壁之间，食管薄而软，食管内压值并不与胸膜腔内压相等，但它们在呼吸过程中的变化是一致的。胸膜腔内压在人体直立位时，胸部上下各部的数值不同：在接近肺尖部处负压较大，接近肺底部处较小，几乎与大气压相等，这是由于重力影响所致。

负压形成机制：可从作用于胸膜腔的两种力加以说明，一是肺内压，使肺扩张，一是肺的回缩力，使肺泡缩小。因此，胸膜腔内压实际上是这两种相反方向力的代数和。即：胸膜腔内压＝肺内压－肺回缩力，在吸气末和呼气末，肺内压等于大气压，故上式可写成：胸膜腔内压＝大气压－肺回缩力。它小于大气压或称负压。胸膜腔负压形成的机制是由于胎儿出生后，成长过程中，胸廓的生长速度比肺的快，以致胸廓经常牵引着肺，即使在呼气状态，甚至用力呼气时，肺仍处于一定程度的扩张状态，只是扩张程度不同。所以呼气末，胸膜腔内压仍为负压。肺回缩力的来源有二：一是肺弹性纤维本身的回缩力；另一是肺泡内液－气界面表面张力形成的回缩。平静呼吸时，后者约占总回缩力的2/3左右。在平静呼气末期，处于功能残气（余气）量水平，此时肺的回缩力与胸廓向外扩张力相等，而胸膜腔内负压介于－0.40—－0.67kPa（－3—－5mmHg），此时进行平静吸气，胸膜腔内负压增加到－0.67—－1.33kPa（－5—－10mmHg）。深吸气时，胸廓更扩大，肺也进一步扩张，胸膜腔内负压可达－4.0kPa（－30mmHg）。然而，当声门紧闭，进行用力呼气时，胸膜腔内负压可由负值变为正值，这是由于此时肺内压急剧增加所致。在胸壁完整时，肺的回缩力对于胸部的腔静脉和大淋巴管的容积具有明显的影响，因为它们的管壁很薄，受胸膜腔负压的牵引可致管腔容积加大，管内压力降低，有利于静脉血回流心脏和淋巴液回流入大静脉。

当一侧胸膜损伤肺叶萎缩，间接使对侧肺叶受压。若两侧胸膜受损，则两侧肺叶萎缩，通气难以进行，可危及生命。胸膜腔内气体还压迫胸内大血管，使静脉回流受阻，心搏出量减少，引起循环障碍。此外，呼吸时，由于两侧胸膜腔压力不同，造成纵隔钟样摆动，这更进一步影响呼吸、循环功能，威胁生命。在临床上曾为治疗空洞型肺结核，注入一定量的空气于一侧胸膜腔内，造成闭锁性人工气胸，压迫患侧肺，促使空洞愈合。腔内空气可逐渐被吸收，气胸亦将自行消失。

胸膜腔异常　如前所述胸膜腔仅为一潜在腔，仅有少量浆液。从肺或从胸壁造成胸膜腔与外界空界相通，或由人工注入空气，空气进入腔内，均可引起气胸。胸膜炎症，渗出液体，称为胸膜腔积液；如混合有细菌感染可发生脓胸。这样就会影响肺的呼吸正常进行、静脉的回流等。如脓胸痊愈后胸膜粘连增厚，也同样影响肺呼吸活动。

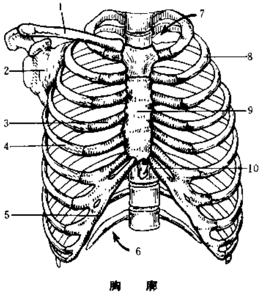
呼吸运动

呼吸运动（respiratory movement）是指呼吸过程中吸气肌和呼气肌的收缩和舒张而造成胸廓有规律的扩大、缩小相交替的运动，位于胸廓内的肺也相应地扩

张、回缩而形成呼吸动作,上述过程即称为呼吸运动。

胸廓 胸廓是由12个胸椎、12对肋、1个胸骨及与其连结、附着的肌肉所形成。胸廓除参与呼吸运动外,还起着支持和保护胸、腹脏器的作用。

组成 胸廓的前正中是胸骨,两侧是肋,后面是胸椎。肋与胸骨、肋与胸椎均有连结。由上述诸骨构成的胸廓支架在成人呈笼状,近似圆锥形,前后径小,横径大(图)。胸廓有上、下两个口。上口称入口;下口称出口。上口较小,向前下方倾斜,由第1肋和第1胸椎围成;其下口较宽且不整齐,由第12胸椎、第12肋、第11肋、肋弓和胸骨体和剑突等组成。胸廓前面最短,后面其次,侧面最长。



胸 廓

1.锁骨 2.肩胛骨 3.肋软骨 4.肋骨 5.肋弓 6.胸廓下口 7.胸骨上口 8.第2肋骨 9.胸骨 10.胸骨下角

(1) 胸骨:胸骨属扁骨,由上至下分为胸骨柄、胸骨体和剑突三部分。胸骨柄和胸骨体连结处形成向前突的胸骨角,其侧方连结第二肋软骨。

(2) 肋:肋共12对,由肋骨和肋软骨构成,第1—7肋的前端都与胸骨相连结称为真肋;第8—12肋不与胸骨直接相关联,称为假肋。其中第8—10对肋的前端借肋软骨与上位肋软骨连结形成肋弓;第11—12对肋前端游离,称为浮肋。肋骨细长呈弓形,也属扁骨,分前端、体和后端三部分。从解剖结构上典型肋骨可分为肋头、肋颈、肋结节和肋沟等部分。肋沟是肋间神经和血管经过处。相邻两肋间的间隙称肋间隙,上、下两肋间均附着有肌肉,其间还走行着肋间神经和血管。

肋与胸骨的连结,除第1对肋与胸骨柄之间为软骨结合外,第2—7对肋软骨与胸骨分别构成微动的胸肋关节。第8—10对肋软骨与上位肋软骨构成软骨间关节。

肋与胸椎相连结。肋与椎骨间有两个关节:①由肋头与胸椎肋凹构成肋头关节。②由肋结节与横突肋凹构成肋横突关节。这两个关节在功能上是联合关节,运动轴为肋头至肋结节的连线。运动时,肋颈围绕此轴转动,使肋的前部升和降,亦使肋骨体下缘外翻和内翻。

呼吸肌 是指参与呼吸运动的肌群,包括膈肌、肋间外肌和肋间内肌等肌群。

膈肌 是重要的呼吸肌,它封闭胸廓下口,分隔胸、腹腔,构成胸腔底和腹腔顶。膈肌的形态分为周围的肌性部和中央腱膜部。膈肌的起点可分为三部:①胸骨部,起自剑突后面。②肋部,起自下6对肋。③腰部,以左、右两个膈脚起自上2—3个腰椎。各部肌束均终止于中央的中心腱。膈上有三个裂孔,即主动脉孔、食管裂孔和腔静脉裂孔。

膈肌为主要的呼吸肌,收缩时,膈的圆顶下降,胸腔容积扩大,引起吸气,也称吸气运动;舒张时,圆顶上升恢复原位,胸腔容积减小,引起呼气,也称呼气运动。由膈收缩舒张引起的呼吸为腹式呼吸。

肋间外肌和肋间内肌 为胸固有肌,肌纤维连接两相邻肋骨。它们参与胸壁的构成和呼吸运动。肋间外肌位于肋间隙浅层,肌纤维起自肋弓下缘前,行向前下方,止于下位肋骨上缘,在肋间隙前部呈膜状。肋间内肌位于肋间隙深层,即在肋间外肌的深层,走向与肋间外肌相反。以前认为肋间外肌收缩能提肋而助吸气,亦曾称它为吸气肌;而肋间内侧肌则助呼气,称为呼气肌。近年来肌电图的研究发现下位数个肋间外肌能提肋,而上位5—6个肋间外肌的作用似为维持肋间张力,保持肋间在胸腔扩大或缩小而引起胸膜腔内压力变化时不致陷入或膨出。但在深吸气时,表现节律性收缩的肋间外肌数目增多,活动增强,从而使上部肋骨上举,进一步扩大胸腔容积。由此可见,肋间外肌的作用很可能是随呼吸运动的深浅而有所不同。主要由肋间肌舒、缩引起的呼吸称为胸式呼吸。

辅助呼吸肌 参与深呼吸运动的肌肉统称辅助呼吸肌。附着于胸廓的有胸大肌、胸小肌、前锯肌等收缩时,均可上提肋骨助深吸气。腹壁前外侧肌群,包括腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌和腹直肌等均为辅助呼气肌。

吸气动作 吸气动作简称吸气,指吸气肌收缩形成的吸气。膈肌收缩,膈圆顶下降,移位约12mm,增加胸廓垂直直径,圆顶稍有下降,即明显增加胸廓的容积,肺被动扩大,肺内压下降低于大气压,空气进入肺,称为吸气。此时,肋间肌的收缩,使肋骨和胸骨都向上提、肋骨下缘还略向外侧偏转,从而增大胸腔的前后径和左右径,也增加胸廓容积,产生吸气。

呼气动作 呼气动作简称呼气,指吸气肌收缩后的舒张和呼气肌的收缩使胸廓复位和缩小而形成的呼气。平静呼气时,膈肌和肋间肌从收缩状态转为舒张,

膈的松弛使腹部脏器向上推动以及肋骨回位、胸壁肌的重力作用等使胸廓容积减少，肺回缩，肺内压高于大气压，气体由肺排出，完成呼气。因此，平静呼吸时的呼气是被动的。用力呼吸时，呼气肌才参与收缩，加上吸气肌的松弛，使胸廓进一步缩小，呼气才成为主动过程。

平静呼吸时，肋间肌所起的作用较膈小，即主要由膈收缩和舒张而形成的为腹式呼吸。以肋间肌收缩和舒张而形成的为胸式呼吸。一般常是腹、胸混合式，但两者可能以某种形式占优势，只有在胸部或腹部活动受到限制时，才可能出现单一形式的呼吸。深呼吸时除了膈、肋间肌的收缩加强以外，辅助呼吸肌也参与呼吸过程。过度呼吸指快或(和)深的呼吸。另一种情况则是浅或(和)慢的呼吸。呼吸可以是快而深的、慢而深的、快而浅的、慢而浅的，视机体不同情况而出现，对通气的影响可造成过度通气或通气不足。

呼吸运动的神经反射性调节　指呼吸运动通过神经反射能随机体活动水平而改变呼吸节律、频率和深度，调节肺通气量，以适应机体代谢的需要。

肺牵张反射　肺牵张反射的具体过程为：吸气时肺扩张，存在于支气管和小支气管平滑肌的牵张感受器受到刺激，经迷走神经将冲动传入延髓到达迷走神经的背核，随着吸气的加深，冲动频率也逐渐增多，到达背核后，与孤束核(NTS)的吸气神经元有突触联系，而抑制其活动，抑制吸气而转入呼气。肺牵张反射的意义就在于阻止吸气过长过深，促使吸气及时转入呼气，从而调节呼吸的频率和深度。在家兔动物实验中，切断两侧颈部迷走神经后，呼吸变慢变深。当吸气转入呼气后，肺泡不再扩张，刺激去除，此反射即消失，对吸气的抑制解除，又转入吸气，如此周而复始。这种反射在不同种属动物中存在差异，以豚鼠和兔为最强。在人体，这个反射不敏感，因此在平静呼吸时，一般不参与呼吸活动调节，人的潮气量须达到800ml(正常值仅500ml左右)时，才能引起肺扩张的抑制。但是，新生儿存在这种反射，约出生后4—5d，此反射即显著减弱，减弱的原因尚不清楚。在某些降低肺顺应性的病理情况下，肺扩张刺激变得较强，较易引起此反射，使呼吸浅而快。在动物实验中，当抑制吸气反射被消除以后，如快速扩张肺叶，可引起1—2次长而强的吸气反应，表现为短暂的喘式呼吸，曾称此为奇异反射。其传入纤维属无髓鞘C类纤维。这一反射对初生儿肺充气可能是重要的。成人在平静呼吸时，间或也出现1—2次深吸气(每小时约有1—3次)，也可能与此反射有关，其意义可使部分通气少而趋于萎陷的肺泡扩张。

在呼气末期，若再向外抽气，使肺进一步萎陷，也可兴奋延髓吸气神经元，引起吸气动作，这是另一种肺牵张反射。其感受器的性质尚不清楚，其刺激阈值甚高，只有当肺萎陷程度较大时才能引起此反射。因此，在平静呼吸时，它并不参与呼吸运动的调节，但可防止呼气过深。

本体感受性反射　指呼吸肌本体感受器(肌梭)在被动拉长或肌肉两端固定后发生肌肉收缩或梭内肌收缩时受牵拉刺激发生兴奋，冲动通过传入纤维到达脊髓，反射性地使感受器所在肌肉收缩加强。膈肌的肌梭量较肋间肌的少，故此反射在肋间肌更为重要。在呼吸时，不仅支配肋间肌的α运动神经元放电增加，并且支配梭内肌的γ运动神经元发出的冲动也增加。因此，呼吸时从肌梭发出的传入冲动虽因梭外肌的收缩而减少，但却因梭内肌的收缩而增多，从而有助于呼吸肌收缩的持续和加强。病者因治疗的需要，切断颈部和胸部的脊神经背根时，可引起膈和肋间肌收缩的一时性减弱或麻痹。这也说明呼吸肌本体感受性反射参与正常呼吸调节。呼吸道阻力增加时，本体感受性反射增强，加强呼吸肌收缩强度，从而克服阻力，使肺通气量维持不变。

肺毛细血管旁感受器(J感受器)反射　肺泡毛细血管的间质中有丰富的神经末梢，传入纤维在迷走神经中。J感受器的生理作用可能是参与肺充血、肺水肿时的呼吸急促以及运动时呼吸增强的调节过程。

血压对呼吸的影响　血压升高时，可刺激颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器，反射地引起呼吸运动降低甚至暂停。反之，血压降低，可反射地引起呼吸运动加速。在正常情况下，血压变动对呼吸运动的调节并不重要。

其他刺激对呼吸的影响　疼痛刺激可引起呼吸运动加深加快。突然的冷刺激可引起深吸气；而皮肤受到热刺激或下丘脑受到血温升高的刺激，可产生呼吸增强。

大脑皮质对呼吸的调节　呼吸运动在一定范围内可以随意识控制，并能建立条件反射，这就表明大脑皮质对呼吸有调节作用。人们日常生活中的说话、歌唱(一切发音动作)也与呼吸有关，并受大脑的调节。另外，情绪、思维等意识性活动也影响呼吸。但大脑对呼吸运动的调节，有一定限度，如果意识性控制呼吸运动引起血液中pCO_2、H^+和pO_2等化学成分改变达到一定程度时，将终止大脑对呼吸运动的控制，反射地恢复呼吸节律活动。例如，人们可以随意停止呼吸，但由于血液中pCO_2的上升和pO_2的下降，将强迫呼吸运动重新开始，通常这种停止呼吸运动很少能超过1min。大脑皮质对呼吸运动的调节通过两条途径而实现，一是对延髓呼吸中枢的控制；二是通过皮质脊髓束直接调节脊髓呼吸肌运动神经元的活动。

此外，边缘系统、情绪和自主神经功能的调节对呼吸也有影响；睡眠、麻醉药物作用于中脑网状结构激活系统可使呼吸抑制。由此可见，呼吸运动和肺通气量对机体代谢的适应，是各级中枢在有关传入冲动影响

下的一整套调节机制的综合性反应。

呼吸运动的化学性调节 是指动脉血或脑脊液中 pO_2、pCO_2 和 H^+ 浓度的变化对呼吸的调节。通过调节使动脉血中 pO_2、pCO_2 和 H^+ 浓度保持相对稳定(内环境相对稳定)。这种调节机制在维持机体内环境相对稳定起重要作用。

CO_2 对呼吸的调节 已知动脉血中 pCO_2($paCO_2$)需保持在一定水平才能维持呼吸中枢的兴奋性而保持正常呼吸。如过度通气使 $paCO_2$ 降低很低时,可以使呼吸暂停,要待 $paCO_2$ 升高到一定水平时,呼吸才恢复。因此,CO_2 是调节呼吸的重要生理体液因素。$paCO_2$ 的正常水平为 5.32kPa(40mmHg)。机体如吸入含 CO_2 的混合气,肺泡 pCO_2 升高,$paCO_2$ 也随之升高,呼吸出现加深加快,肺通气量增加。吸入气中 CO_2 含量与肺通气量变化有一定关系。当吸入气中 CO_2 含量为 2%,呼吸加深,称深呼吸,肺通气量即增加;当 CO_2 含量增加到 4%,呼吸深度及频率均增加,肺通气量可为静息时的两倍。吸入气中 CO_2 含量增加在一定范围内(即 $paCO_2$ 的增加在一定范围内),肺通气量的增加与其成直线关系,而此直线的斜率可表示机体呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,斜率大,表示敏感性高;反之,斜率小则敏感性低。临床上用此法测试患者呼吸中枢的功能状态。当吸入气中 CO_2 含量超过 7% 时,肺通气量一般不能再相应的增加,致使肺泡气、动脉血 CO_2 分压陡升,而抑制呼吸中枢,使呼吸困难,出现头痛、头昏等症状,甚至昏迷,称为 CO_2 麻醉。对 CO_2 的反应,除有个体差异外,还受疾病、药物等因素的影响。

CO_2 影响呼吸的机制,是 CO_2 通过中枢化学感受区及外周化学感受器两条途径兴奋呼吸的。以中枢者为主,因为去除外周化学感受器的作用之后,对 CO_2 的通气反应仅下降约 20%;动脉血 CO_2 分压仅需升高 0.27kPa(2mmHg)即可刺激中枢化学感受区,出现通气加强反应;要达到刺激外周化学感受器的作用,则需升高 1.33kPa(10mmHg)才有效。

H^+ 对呼吸的调节 动脉血 H^+ 增加,呼吸加深加快,肺通气量增加;反之则降低。中枢化学感受器对 H^+ 的敏感性较外周化学感受器的高约 25 倍。但是 H^+ 通过血脑屏障的速度很慢。脑脊液中的 H^+ 是中枢化学感受器的有效刺激。CO_2 对中枢化学感受器的作用也是通过脑脊液中的 H^+ 的影响,其具体过程是血中 CO_2 很容易通过血脑屏障,进入脑脊液中后 CO_2 和 H_2O 在碳酸酐酶的作用下合成 H_2CO_3,H_2CO_3 又解离为 H^+ 和 HCO_3^-。

低 O_2 对呼吸的调节 吸入气中 pO_2 降低时,paO_2 也随之降低。此时,呼吸加深加快,肺通气量增加。pO_2 和肺通气量间的关系也可以用 pO_2 - 肺通气量反应曲线表示。动脉血 pO_2 一般下降到 10.6kPa (80mmHg)以下肺通气量才出现增加。让健康人吸入纯氧,使动脉血 pO_2 突然急剧升高,呼吸即刻出现轻度抑制,表明动脉血 pO_2 在正常水平时(13.3kPa,100mmHg),对呼吸仅有轻度刺激作用,对呼吸调节的作用不大,只有低 O_2 刺激才有重要意义。严重肺气肿、肺心病的患者有肺换气障碍,导致低血 O_2 和 CO_2 潴留。长时间 CO_2 潴留使中枢化学感受器对 CO_2 的刺激作用产生适应,此时低 O_2 对外周化学感受的刺激成为驱动呼吸的主要刺激。如果此时给患者吸纯氧反而导致呼吸暂停。低 O_2 对呼吸的刺激作用完全通过外周感受器,它对呼吸中枢的直接作用是抑制作用。前者可以对抗低 O_2 对中枢的抑制作用。不过严重低 O_2 时,外周反射已不足以对抗低 O_2 对中枢的抑制作用,结果导致呼吸抑制。

CO_2、H^+ 和 O_2 在调节呼吸中的相互影响 这三种因素的某一种改变往往会影响其他一种或两种因素的相继改变。三者间既可相互叠加而加大对呼吸的作用;又可相互抵消而使作用减弱。例如 pCO_2 升高时,H^+ 也随之升高,两者作用叠加起来;又如 H^+ 浓度增加时,肺通气量增大使 CO_2 排出量增加,肺泡气 pCO_2 下降,动脉血 pCO_2 也下降,抵消了一些 H^+ 对呼吸的刺激作用。再如 pO_2 下降,也可因肺通气量增加,使 pCO_2 和 H^+ 下降,从而减弱了低 O_2 刺激呼吸的作用。

呼吸防御性反射 这是机体通过某种呼吸运动而起到防御、保护的功能。

咳嗽反射 咳嗽反射是常见的主要防御性反射。感受器存在于喉、气管和支气管的粘膜上,在隆凸(carina)和支气管分支处分布比较集中,在气管里则主要分布在管腔的后壁。大支气管以上部位对机械刺激比较敏感,二级支气管以下的感受器则对化学性刺激比较敏感,在人类,咳嗽反射的传入纤维在迷走神经中上行。咳嗽时,先出现短促或深的吸气,接着紧闭声门,随即发生强烈呼气,胸内压和肺内压都迅速上升,然后声门突然开放;由于压差很大,气体快速从肺内呼出,存在于气道中的异物或分泌物随之排出体外,起着清洁和维持气道畅通的作用。咳嗽时,呼出的气流速度很快,甚至可达音速的程度,强烈咳嗽时胸内压显著上升,静脉血液回流受阻,静脉压和脑脊液压都可增高。咳嗽时,还伴有其他呼吸反射的参与。例如气管平滑肌的反射性收缩,使管腔缩小,这对加速气流是有利的。又如声门关闭,增加了呼气时的阻力,引起呼气肌本体感受性反射,加强呼气肌收缩的力量。

喷嚏反射 喷嚏反射是鼻粘膜受到刺激所表现的防御性呼吸反射。传入神经是三叉神经。反射动作与咳嗽类似,特点是悬雍垂下降和舌压向软腭而不是声门关闭。呼出气体起消除鼻腔中异物的作用。

此外,鼻部粘膜在受到刺激性气体如氨、氯仿,醚

和硫化氢等刺激时，可引起呼吸暂停或呼吸变浅等反应。

人工呼吸　人工呼吸是指在呼吸运动停止时，使用人工的方法维持呼吸运动以保证气体出入肺内，达到呼吸目的。呼吸停止而心脏仍活动时，人工呼吸往往能挽救生命，它保证了呼吸中枢及呼吸肌恢复活动前的气体交换，使机体仍能进行新陈代谢。人工呼吸有手操作法、口对口法以及器械操作法。急救时往往用手操作法或口对口法。手操作法有多种，简便而常用的有下列几种：①Schafer 法，其原理在于压缩胸廓使空气由肺内挤出，当压缩停止时，依靠胸廓的弹性回位作用，使胸廓扩大，肺被动扩展，空气入肺，此时吸气是被动的，而呼气是靠人工压缩胸廓来进行的。进行 Schafer 人工呼吸法时，患者取俯卧位，操作者间歇压迫下部的肋骨。这一方法的缺点是用此法获得最大潮气量是补呼气量，且在俯卧位，此量比正常时小。②举臂回压法(Holger－Nielsen)法，也称举臂压背法。病人俯卧，救护人员跪在病者头部之前，将病人的肘关节部位拉向头部，形成吸气，然后压背以产生呼气，吸气和呼气都是主动的，产生的潮气交换量在功能残气量上下。③Silvester 法，其原理基本同②，只是病人仰卧，同样举病人双臂高过头部，形成吸气，然后将病人双臂放回他的胸部加压，形成呼气。④口对口的方法，是立即短时间人工通气最好的方法。因为操作者能感到气道阻塞与否，还可以看到胸部扩张的程度以及所用的力多半处在安全的充气压力之内。如操作者呼气过度，能引起本人动脉血 pCO_2 下降，使自己脑血管收缩，故此法仅作为短时间内的抢救措施。

器械操作法常用的仪器有两种型式，一种是负压式，另一种是正压式。负压呼吸器或称 Drinker 呼吸器。“铁肺”是模仿自然的负压呼吸而设计的。患者仰卧，全身除头部外都封闭在一个坚硬的桶内，一个橡皮的隔膜围绕颈部而把桶口封住。然后周期性地改变身体周围压力。先使压力低于大气压(负压)，然后再使压力恢复到大气压。负压时，机体吸气；恢复时，机体呼气。按照正常呼吸频率，周而复始地进行。正压呼吸器，则与不漏气的面罩相连，或与气管内导管相连(动物实验多采用此法)，然后用呼吸器所产生的正压来扩张肺，并注入气体，然后这压力自动将活瓣转向呼气管，使正常胸廓系统的自然回位而产生呼气，而停止于功能残气量水平。潮气量的多少则可随需要而调节。通气频率或吸气相、呼气相时间也可调节。

运用各种人工呼吸法时，一定要注意潮气量及呼吸频率，尽可能使它们与自然状态相接近。

肺通气

肺通气(pulmonary ventilation)是指肺与外界环境之间的气体交换过程。气体进出肺取决于肺通气的动力(即推动气体流动的动力)以及肺通气的阻力(即阻止气体流动的力)两者之间的相互作用。动力必须克服阻力方能实现肺通气。气体出入肺依靠气压差。当外界大气压高于肺内压时，气体进入肺；当肺内压高于外界大气压时，肺内气体排出。在呼吸运动的周期中，肺扩张时，肺内压下降；相反，肺缩小时，肺内压上升。这样就造成了肺内压和外界大气压间之差，完成肺通气功能。肺通气动力来自胸廓呼吸肌的收缩和舒张，即呼吸运动(见“呼吸运动”条)。

肺通气阻力　肺通气阻力可分弹性阻力和非弹性阻力两部分。弹性阻力又有肺弹性阻力(R_L)和胸壁弹性阻力(R_{chw})，两者合在一起称为总弹性阻力(R_L+R_{chw})弹性阻力占通气阻力的 70%左右。非弹性阻力包括气道阻力、惯性阻力和组织粘滞阻力。约占 30%。

弹性阻力和顺应性　物体的弹性阻力(elastance)是指当它们受外力作用而使其变形时，对抗变形而回位的力，当去除外力后，它们就回复到原来的位置。用同等大小的外力作用于物体时，其弹性阻力大者变形程度小；其弹性阻力小者变形程度大。外力和物体变形之间的关系又称为物体的顺应性(compliance)。顺应性和弹性阻力呈反变关系，即顺应性大者弹性阻力小，而顺应性小者则弹性阻力大。由于顺应性较易测定，故常用顺应性的倒数表示弹性阻力的大小。肺、胸廓的弹性阻力也常用各自顺应性的倒数来表示。

顺应性以单位压力变化所引起的容积变化来表示，其单位为 L/kPa，即

$$肺顺应性\ C_L=\frac{肺容积变化(\Delta V)}{跨肺压变化(\Delta p)}\ \mathrm{L/kPa}$$

正常人肺顺应性约为 2.0L/kPa

$$胸壁弹性顺应性\ C_{chw}=\frac{胸腔容积的变化(\Delta V)}{跨胸壁压变化(\Delta p)}\ \mathrm{L/kPa}$$

正常人 C_{chw} 也约为 2.0L/kPa

跨肺压＝肺内压－胸膜腔内压

跨胸壁压＝胸内压－胸壁外表面压力

$$肺弹性阻力\ R_L=\frac{1}{C_L}$$

$$胸壁弹性阻力\ R_{chw}=\frac{1}{C_{chw}}$$

肺顺应性又有静态顺应性和动态顺应性两种。静态顺应性是指呼气末或吸气末，受试者屏住呼吸片刻，使肺内压达到平衡时，测定单位压力的肺容积变化；动态顺应性是指在呼气或吸气进行中所测定的单位压力的肺容积变化。正常人肺内全部肺泡的充盈和排空几乎都是同步的。当呼吸频率增加时，动态顺应性无明显变化。小气道阻塞病变时，阻塞的程度虽不同，静态顺应性可仍与正常相同，但动态顺应性随呼吸频率增

加而降低，表现为频率依赖性。这是由于病变区肺泡充盈和排空速度变慢，称为慢性肺泡。随着呼吸频率的加快，动态顺应性随之减小。

肺顺应性与人体的年龄、性别、身高、体重等因素有关。从出生后到18岁期间呈直线增加，其后保持在一定水平，年老时，有减弱倾向。它还与身材有关，肥胖者较低。男子的肺顺应性一般大于女子。

肺和胸壁好像套在一起的两只橡皮囊，从理论上讲，外力使两者同时扩大时，所遇到的弹性阻力是两者弹性阻力的代数和。即：

总弹性阻力 = 肺弹性阻力 + 胸壁弹性阻力

然而，在肺或胸廓处于不同容积水平时，肺和胸廓弹性回缩力的方向不同。如在功能残气量水平，肺的回缩力向内，胸廓的回缩力向外，力量相等。在此基础水平进行吸气时，肺的弹性阻力构成吸气的阻力，而胸廓的弹性阻力构成吸气的动力；呼气时肺的弹性阻力构成动力，而胸廓的弹性阻力构成阻力。总之，在肺容积低于肺总量67%时，胸廓回位力总是向外，成为吸气的动力和呼气的阻力。肺容积达到肺总量67%以上时，胸廓回位力转为向内，成为呼气的动力和吸气阻力。肺的弹性回位始终向内，因此总是构成吸气的阻力和呼气的动力。

非弹性阻力　主要指气道阻力、组织粘滞性阻力和惯性阻力。非弹性阻力的特点是：它们只在呼吸运动时产生，并与呼吸运动的速率有关。在正常情况下，气道阻力占非弹性阻力的80%—90%。平静呼吸时，惯性阻力忽略不计。

(1) 气道阻力(airway resistance)：是气体流经呼吸道时气体分子间及气体与管道内壁之间发生摩擦所造成的阻力，可从使气流保持一定的容积速度所需的压力差表示出来，即用维持单位时间气体流量所需的压力差表示。

$$气道阻力 = \frac{大气压、与肺内压之差(kPa)}{单位时间内气体流量(L/S)}$$

气道阻力小时，仅需较小的压力差就可以保持一定的气流量，呼吸较为省力；阻力大时则反之，呼吸则费力。健康人在气流量为每秒1L时需要0.1—0.3kPa的压力差，吸气时与呼气时，气道阻力略有差异，下表为中国健康成年人的正常值(北京市结核病研究所，1979)。

中国健康成人(29例)气道阻力平均值(kPa)

	最大流速时	平均流速时
吸气时	0.2019	0.1706
呼气时	0.2179	0.1904

从表中可以看出，气流线速度增快时，气道阻力增加。直径在2mm以下的细支气管常称为小气道，其阻力仅占总气道阻力的20%左右，这是由于其数目众多，总的横断面积大，气流线速度减慢之故。例如直径为0.7—0.8mm的细支气管总横截面积约为40—70cm²，直径为0.5mm的细支气管的总横截面积可达500—900cm²，气流速度更慢。气道阻力除受气流线速度影响外，还受气管形式、管径大小等方面的综合影响。这些因素之间还相互影响。如前所述，小气道中气流线速度慢、阻力小，这仅是一个方面；从另一方面，如果其他条件都相同，气道阻力与管半径的四次方(r^4)成反比，即管径越细，气道阻力越大。而气道管径的大小又受跨管壁压、肺实质对气道壁的外向牵引力的影响；还受自主神经系统以及化学物质的影响。交感神经紧张性增加，使气道平滑肌舒张，管径增大，阻力降低，副交感神经则使气道平滑肌收缩，管径缩小，阻力增大。故临床上常用拟肾上腺素能药物如异丙肾上腺素来解除支气管痉挛，缓解呼吸困难。近年来发现呼吸道平滑肌还受另一种肽能神经支配，兴奋时释放的递质能使平滑肌舒张。化学因素中，儿茶酚胺使气道平滑肌舒张；前列腺素$F_{2\alpha}$、组胺则使其收缩；吸入气中CO_2含量增加，也能刺激支气管平滑肌收缩，增加气道阻力。气道阻力随呼吸周期而变化：吸气时因胸膜腔内压下降，跨管壁压增大，肺实质对气道壁的牵引力也增大，交感神经兴奋等因素也使气道口径增大，故气道阻力小；呼气时则相反，气道阻力大。这就是支气管哮喘病人呼气比吸气更困难的主要原因。

(2) 组织粘滞性阻力：是指呼吸过程中，胸廓、肺组织、膈与腹腔内脏器移动位置时发生摩擦及组织粘滞性产生的阻力。它的大小与呼吸速率成正比。吸气量大、气流速度快，组织粘滞性阻力大；当吸气完毕，组织粘滞性又降至零。在肺结节病、肺纤维化、肺转移性肿瘤、哮喘及脊柱后凸，粘滞性阻力略有增加。

(3) 惯性阻力：惯性阻力是气流在发动、变速、换向时因气流和组织惯性所产生的阻止运动的因素。平静呼吸时，呼吸频率低，气流流速慢，惯性阻力小，常忽略不计。

肺通气量　肺通气量一般指每分通气量，即每分钟进或出肺的气体总量，等于呼吸频率乘潮气量。肺通气量还包括肺最大通气量和肺泡通气量。要了解肺通气量时，还首先要了解肺的基本容积和肺容量。

肺容积　肺有四种基本容积，可用肺量计描记，并计算出来，四者的总和称肺总量。

(1) 潮气量：潮气量(tidal volume)是指每次呼吸周期所吸入或呼出的气量。成人平静呼吸时正常值约0.4—0.5L。随着呼吸深度增加或减小，潮气量相应地增加或减小。

(2) 补吸气量：在平静吸气末，再用力吸入最大的气量称为补吸气量(inspiratory reserve volume)，表明

肺的吸气储备量。正常值成人女性约1.5L；男性约2.0L。它与肺弹性的良好程度和吸气肌收缩的强弱成正比。

(3) 补呼气量：在平静呼气末，再用力呼出的最大气量称为补呼气量(expiratory reserve volume)，表明肺的呼气储备量。卧位时低于站立位。这与肺弹性、胸腹肌力量、膈的位置等有关。

(4) 残气量：在最大呼气末，尚有部分气体残留于肺内，呼不出的这部分气体容量称为残气量(residual volume)，由于此时细支气管关闭。婴儿出生只要吸入一口气，即有空气进入其肺，进入之气量即为残气量。有残气肺的比重比水为轻。此为测定婴儿死亡的时间(在胎内抑或出生后)肺浮沉时间的基础。残气量只能用间接方法测定，如氦稀释法、氮冲洗法等。健康成人残气量占肺总容积的25%—32%，老年人大于青年人。肺弹性减退、肺泡呼吸面积减少和呼气运动受限制等情况，均可使残气量增加。

(5) 肺总量：肺总量是上述四者之和，也即肺所能容纳的最大气量。成年男性平均为5L；女性为3.5L。

(6) 深呼吸量：是指深呼吸时的吸入气量或呼出气量。它是潮气量加上补吸气量和补呼气量之和，视深呼吸的程度不同，补吸气量和(或)补气量的大小不同。用最大深吸气量(即潮气量加补吸气量)是衡量最大通气潜力的一个重要指标。

(7) 功能残气量：平静呼气末留存于肺内的气量称为功能残气量(functional residual capacity)。即残气量与补呼气量之和。功能残气量在气体交换中起缓冲作用，以免呼吸周期中肺泡内 pO_2 和 pCO_2 发生急剧改变。如功能残气量过少，呼气后呼吸暂停的瞬间，因肺泡内没有足够的 O_2 与肺循环血流进行交换，形成动静脉分流。如功能残气量过大，吸入空气后，不能使肺泡中 pO_2 如正常时那么高，也影响换气效能。功能残气量正常成年人约为2 500ml。

(8) 肺活量和时间肺活量：最大吸气后，从肺内所能呼出的最大气量称作肺活量(vital capacity)，是潮气量、补吸气量和补呼气量之和。肺活量有较大的个体差异，与身材大小、性别、年龄、体位、呼吸肌强弱等有关。正常成年男性平均约为3500ml，女性为2 500ml。肺活量反映了肺一次通气的最大能力，在一定程度上可作为肺通气功能的指标。但是，在某些患肺纤维化或阻塞性肺疾患病人，其肺通气功能已受到损害，但如果延长呼气时间，其肺活量仍属正常范围。因此提出时间肺活量(timed vital capacity)或用力呼气量(forced vital capacity)的概念，用来反映一定时间内所能呼出的气量。测定时，让受试者先作一次深吸气，然后以最快速度呼出气体，同时分别测量第1、2、3秒末呼出的气量，计算其所占肺活量的百分数，分别称为第1、2、3秒的时间肺活量。正常人各为83%、96%和99%肺活量。它是一种动态指标，不仅反映肺活量容量的大小，而且反映了呼吸所遇阻力的变化，所以是评价通气功能的较好指标。阻塞性肺疾病患者往往需要5—6s或更长的时间才能呼出全部肺活量。

每分通气量　每分通气量等于呼吸频率乘潮气量。劳动和运动时，潮气量增加，呼吸频率也增加时，则每分通气量可显著增加，才能供给机体所需的 O_2，并排出代谢后的 CO_2。为了解通气功能的贮备，则除测定每分钟静通气量外，要测定最大通气量。最大通气量指每分钟所能吸入或呼出的最大气量。它反映单位时间内充分发挥全部通气能力所能达到的通气量，是估计人体能进行多大运动量的一个生理指标。测定时，一般只测10s或15s的最深最快的呼出气或吸入气量，再换算成每分钟最大通气量，一般可达70—120L。比较平静呼吸时的每分通气量和最大通气量，可用通气贮量百分比表示，正常值等于或大于93%。

$$\text{通气贮量百分比} = \frac{\text{最大通气量} - \text{每分平静通气量}}{\text{最大通气量}} \times 100\%$$

肺泡通气量　见“肺泡”条。

肺通气障碍　指外界气体不能正常地吸入和(或)呼出肺的过程。可以由下列因素引起：①呼吸道阻塞：由异物或分泌物阻塞气道、或由于气道外肿块压迫气道使肺通气不能正常进行；也可以由于支气管、细支气管平滑肌痉挛，支气管和细支气管口径变小，气道阻力增加，致使通气困难。②呼吸肌麻痹：可以是中枢性或外周性原因，使呼吸肌不能收缩和舒张，或收缩力减弱造成肺通气困难。中枢性原因可以是呼吸中枢受损造成呼吸运动不能正常进行。③胸廓的密闭性遭破坏(气胸)，使胸膜腔内负压变成正压，或胸腔积液等均影响吸气过程中肺的扩张，而影响肺通气。④肺泡表面活性物质减少：肺的弹性回缩力使肺不易扩张，气体不能进入肺泡，继而引起病理改变，早产儿很容易出现，为新生儿呼吸窘迫症。肺通气障碍的后果是肺泡气中的 O_2 得不到补充，CO_2 积蓄，最终造成低氧，严重时可导致呼吸衰竭。

气体交换

气体交换(gas exchange)是指肺泡和血液间、血液和组织间的氧(O_2)及二氧化碳(CO_2)的交换。前者使肺泡中的 O_2 进入血液；血液中的 CO_2 进入肺泡，继而排出体外。后者则指血液与组织间的 O_2 与 CO_2 的交换，使组织不断获得 O_2 并排出代谢产物 CO_2 以达到呼吸的最终目的。机体内气体交换的方式为扩散或弥散，即气体分子从分压高处向分压低处扩散，以取得平衡。

正常人体不同部位 O_2 和 CO_2 分压平均值

kPa(mmHg)

部位	气体分压(p)	
	pO_2	pCO_2
肺泡气	13.86(104)	5.33(40)
静脉血	5.33(40)	6.00(42)
动脉血	13.33(100)	5.33(40)
组 织	4.00(30)	6.77(50)

肺泡与血液间的气体交换 根据上表数据，O_2 必然由肺泡扩散进入肺静脉血(肺泡毛细血管)，经过心脏，再由动脉血通过毛细血管扩散入组织细胞中；而 CO_2 扩散的方向则刚好和 O_2 相反。各部位间 CO_2 的分压差虽然较小，但其扩散系数较 O_2 大 20 倍，故扩散速率也很快。肺泡与肺毛细血管内血液间的气体交换，必需通过主要由肺泡上皮和毛细血管内皮组成的呼吸膜。气体扩散速率与呼吸膜两侧的气体分压差(Δp)、气体的溶解度(S)、气体分子量的平方根($\sqrt{Mr}$)、气体扩散的面积(A)、距离(D)以及温度(T)等因素有关。可用下列公式表示：

$d_{(气体扩散速率)} \propto \frac{\Delta p \cdot S \cdot A \cdot T}{\sqrt{Mr} \cdot D}$，其中任何因素的变化都会影响此气体扩散速率。$CO_2$ 在血浆中的溶解度(1 个大气压，37℃)为 51.5ml/100ml；O_2 的溶解度则为 2.14ml/100ml。故 $\frac{S_{CO_2}}{S_{O_2}} \doteq 24$；而 $\frac{\sqrt{Mr_{CO_2}}}{Mr_{O_2}} = 1.17$。因此，在相同的分压差条件下，$CO_2$ 的扩散速率约为 O_2 的 20 倍。在肺部，CO_2 的扩散一般不成问题，而 O_2 扩散异常较为常见。故临床上，缺 O_2 比 CO_2 潴留较为多见。肺泡与肺泡毛细血管接触的面积越大，气体扩散速率越大。静息状态时，只有部分肺泡和毛细血管来进行扩散，另一部分肺泡处于“关闭”状态。运动或劳动时(后)，这部分肺泡可以张开，增加扩散面积。呼吸膜的厚度正常情况下变化不大，但如有肺水肿、炎症、肺纤维化等病理情况时，厚度增加，就会影响扩散速率，减少气体扩散量，造成缺 O_2，或许还有 CO_2 潴留。

肺扩散量是一个生理指标，用于测定肺扩散，把某种气体在分压为 1kPa，1min 内从肺泡扩散到肺泡毛细血管的量。以肺扩散 O_2 量为例

$$肺扩散\ O_2\ 量(ml/kPa \cdot min) = \frac{由肺泡进入血液的\ O_2\ 量(ml/min)}{肺泡中\ pO_2 - 肺毛细血管内血\ pO_2(kPa)}$$

但是肺毛细血管内血 pO_2 实际无法测定，因此临床上多以一氧化碳(CO)来测定肺扩散 CO 量，由于 CO 与血红蛋白充分结合，血浆中 pCO 几乎等于零而忽略不计，因此，

$$肺扩散\ CO\ 量(ml/kPa \cdot min) = \frac{CO\ 吸收量\ ml/min}{肺泡气中\ pCO(kPa)}$$

再由此间接求出肺 O_2 扩散量，其运算关系为：

$$\frac{扩散\ O_2\ 量}{扩散\ CO\ 量} = \frac{O_2\ 溶解度}{CO\ 溶解度} \times \frac{\sqrt{CO\ 分子量}}{\sqrt{O_2\ 分子量}} = \frac{1.23}{1}$$

将肺扩散 CO 量 × 1.23 即为肺扩散 O_2 量。安静状态下，人体肺扩散 O_2 量约为 248ml/kPa·min

血液与组织间的气体交换 血液与组织间的 O_2 和 CO_2 交换也是取决于气体在毛细血管血液与组织之间的分压差、气体经过血管壁与细胞膜的扩散速率、红细胞膜以及毛细血管中血流速度和血流量。组织细胞不断地摄取 O_2 和产生 CO_2。因此，组织细胞内及细胞间液的氧分压总是低于毛细血管的血液，而 pCO_2 总是高于毛细血管的血液，结果 O_2 和 CO_2 各按其分压梯度由分压高处向分压低处扩散，使毛细血管血液中 pO_2 逐渐降低，pCO_2 逐渐升高，这有利于红细胞中 HbO_2 解离，进一步释放 O_2，以供组织利用。

决定组织与毛细血管血液间氧分压差的因素有：①组织活动及其代谢速率。②通过组织的毛细血管血流速度。③毛细血管的功能状态，如开放毛细血管数、毛细血管口径和毛细血管壁厚度等。④组织中某点与开放毛细血管的距离。这些因素是相互影响的。例如组织活动增加时代谢率增加，局部的 pCO_2、H^+ 浓度和温度均将提高，再加上某些代谢产物的舒血管作用，使开放的毛细血管数目增加，局部血流量和流速增加，缩短了气体扩散距离。同时，组织活动增加，而氧耗量加大，组织中氧分压更加降低，于是毛细血管血液与组织之间的氧分压差加大，这也有利于 O_2 由毛细血管血液中扩散到组织液。

毛细血管通透性增加时，可能造成组织液积聚而增加氧扩散的距离。组织液积聚可使组织液流体静压增加，压迫一些毛细血管而阻碍血流，使组织氧供应减少甚至中断。

不同部位的组织或同一组织在不同情况下，组织氧分压可有很大变动范围，约为 5.3—8.0kPa(40—60mmHg)。为了精确测定组织氧分压，可用氧电极直接插入组织内测量。毛细血管－组织间的氧分压梯度一般在 6.7kPa(50mmHg)左右。细胞的氧化磷酸化反应是在线粒体中进行的，这里的氧分压最低，氧分子很容易由组织液扩散到细胞内。只要线粒体的氧分压达到 0.26—0.40kPa(2—3mmHg)，细胞内氧化磷酸化过程就能进行。血液中 pO_2 升高并不提高氧化磷酸化的速率，只是使 O_2 分子能更有效地扩散到耗氧的部位。到目前为止尚未确定不致引起不良后果的最低的组织供氧量。各种不同器官的需氧量相差很大。

组织中 pCO_2 一般情况下约为 6.7kPa(50mmHg)，比毛细血管动脉端血液 pCO_2 5.3kPa(40mmHg)略高，但由于 CO_2 的扩散速率比 O_2 大约高 20 倍，这一分压差足以使 CO_2 迅速地从组织扩散到毛细血管静脉端血液内。

血液气体运输

呼吸过程中 O_2 和 CO_2 通过血液转运的过程通常称为血液气体运输(blood gas transport)。此过程中血红蛋白(Hb)是主要的运输工具。

O_2 的运输

运输形式　从肺泡进入血液的 O_2 以两种形式存在：①物理溶解，仅占 1.6%，每 100ml 动脉血仅能溶解 $O_2$0.3ml 左右。②化学结合，与血红蛋白结合的 O_2 占 98.4%，是血液运输 O_2 的主要形式。Hb 与 O_2 结合成氧合血红蛋白(HbO_2)，是可逆性反应：$Hb + O_2 \underset{组织}{\overset{肺}{\rightleftharpoons}} HbO_2$。生理情况下，每克 Hb 结合 O_2 量约为 1.34ml。临床上为了解人体呼吸和循环功能，常测定以下指标。

(1) 氧容量：大气中的氧分压(pO_2)约为 21.20kPa(159mmHg)，此时血中 Hb 全部与 O_2 结合而达到饱和；血中 O_2 达到最大值称为氧容量，其量的多少主要取决于血中 Hb 的量。此时与 Hb 结合的 O_2 量称为氧结合量，由于物理溶解于血液中的量甚少，故一般将氧结合量即为氧容量。正常人的氧容量平均为 200ml/L。

(2) 氧含量：血液在隔绝空气的条件下，实际所含的 O_2 量称为氧含量。它不仅取决于血中 Hb 的量，也取决于血液的 pO_2。正常人动脉血的氧含量在 150—230ml/L；平均 190ml/L；静脉血的氧含量在 100—180ml/L，平均 129ml/L。

(3) 血氧饱和度：系指红细胞中 Hb 与 O_2 结合的实际氧含量和氧容量的百分比。

$$血氧饱和度 = \frac{氧含量}{氧容量} \times 100\%$$

氧解离曲线　氧解离曲线(oxygen dissociation curve)也称氧合血红蛋白解离曲线，是表示 pO_2 与 Hb 氧结合量或血氧饱和度关系的曲线(图 1)。此曲线之绘制是从正常人血液和不同 pO_2 接触，使其达到平衡，然后分别测定氧饱和度。再以 pO_2 数值为横坐标，其相应的饱和度为纵坐标而作出此曲线。从图可看出氧饱和度随 pO_2 的升高而增加，但不成直线相关，而呈 S 形曲线，即两端较平坦，中段斜率较陡。此段表明 Hb 与 O_2 的结合随 pO_2 的升高而增加；HbO_2 释出 O_2 则随着 pO_2 的下降而增多。曲线上段的平坦部分可认为是 Hb 与 O_2 结合部分；下段的陡直部分可认为是 Hb 与 O_2 解离部分。从曲线上段平坦部分可以看出，在相当于肺泡气氧分压的水平，即当 pO_2 从 97.98kPa(74mmHg)增加到 13.3kPa(100mmHg)时，血氧饱和度仅从 95%增加到 98%，说明 pO_2 即使在较低水平时，血氧饱和度已达到较高的百分率，此有利于血液中 Hb 结合氧。由于此特点，当吸入气中 pO_2 降低很多时，例如在高原地区的空气中 pO_2 降低很多，而血氧饱和度降低可以很少，有利于血液保持大量的氧，可供组织的需要。曲线下段解离部分也有特点，此段斜率最大，相当于 pO_2 从 5.3—2.7kPa(40—20mmHg)的范围，血氧饱和度从 75%下降到 33%，此时释出的氧量大为增加，适合于组织中耗氧量。组织中 pO_2 甚低，加速了 HbO_2 释放 O_2，有利组织摄取氧。由于血液 pH、pO_2、温度以及 2,3-双磷酸甘油酸(2,3-BPG)等均能影响解离曲线的位置，因此采用 P_{50}值表示氧解离曲线的位置(图 1)。P50 是指血中 Hb 饱和度为 50%时相应的 pO_2 值。正常 P50 值为 3.5kPa(26mmHg)。曲线右移时 P50 值增大，说明在相同 pO_2 的条件下，有更多的 Hb 与氧解离，即 Hb 与 O_2 结合的亲和力降低；反之，曲线左移时，P50 值减小，说明在同样 pO_2 下，有更多的 Hb 与 O_2 结合，即亲和力增加。

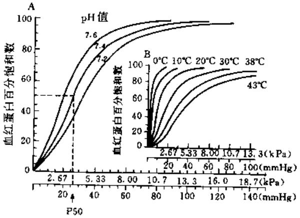


图 1　全血的氧合血红蛋白解离曲线

(1) pH 的影响：血液 pH 减小时(H^+增多)，氧解离曲线向右移；反之，pH 升高时，曲线左移。这种血液 pH 对氧解离的影响称为 Bohr 效应。H^+ 浓度影响 Hb 对 O_2 亲和力是由于 Hb 构象改变所致，特别是缬氨酸的 α 氨基和组氨酸上的咪唑基可接受 H^+ 而成为带正电基团，此类基团与相应的氨基酸负电基团生成离子键，有利于脱氧血红蛋白构象的形成和稳定。Hb 与 O_2 结合时，离子键裂断，有 H^+ 释出。H^+ 减少不利于离子键形成，有利于 Hb 与 O_2 结合，而增加 Hb 对 O_2 的亲和力。

(2) pCO_2 的影响：pCO_2 增高使氧解离曲线右移；pCO_2 降低则曲线左移。pCO_2 对氧解离曲线的影响与 pH 值的影响基本相同。血液流经组织时，因细

胞的 pH 值较血液的低，而 pCO_2 较血液的高，有利于 HbO_2 释放 O_2，使细胞能获得比单纯 O_2 分压降低时更多的 O_2，同时 HbO_2 的释放 O_2，又促进 Hb 和 H^+、CO_2 的结合。血液流经肺泡时，肺泡气 pO_2 高，HbO_2 的生成促使 Hb 释放出 H^+ 和 CO_2，CO_2 的呼出又有利于 HbO_2 的形成。

(3) 温度的影响：血液温度升高使曲线右移，有利 O_2 的释放；反之血液温度降低，则使曲线左移，不利于 O_2 的释放。

(4) 2,3-BPG 的影响：2,3-BPG 与 Hb 结合增强脱氧血红蛋白构象的稳定性，降低 Hb 对 O_2 的亲和力，2,3-BPG 的浓度增加时，氧解离曲线右移，尤其中段曲线右移更为显著，两端影响较小。此情况有重要生理意义。血液流经肺时，肺泡 pO_2 高，Hb 与 O_2 生成 HbO_2，血氧饱和度高时，2,3-BPG 的影响小。血液流经组织时，组织中的 pO_2 通常在 4kPa 左右，恰好在氧解离曲线的中段，2,3-BPG 浓度的影响特别明显，曲线右移，释放 O_2 量增加。2,3-BPG 与血红蛋白按 1:1 的比例结合于Hb分子内部空隙中，处于两β亚基之间。2,3-BPG 分子中的负电荷与肽链中的 143 位组氨酸的咪唑基、82 位赖氨酸的 ε 氨基以及 1 位缬氨酸的 α 氨基通过离子键而结合，增强去氧血红蛋白构象的稳定，从而降低 Hb 对 O_2 的亲和力。

影响 Hb 与 O_2 结合的因素 有以下两种。

(1) 血液中 pO_2 的高低，可以下式表示：

$$Hb + O_2 \underset{pO_2\text{低}}{\overset{pO_2\text{高}}{\rightleftharpoons}} HbO_2$$

血液流经肺时，上述反应向右；流经组织时，反应向左。

(2) H^+ 浓度和 pCO_2，H^+ 浓度和 pCO_2 增高均会降低 Hb 和 O_2 的亲和力，促使 HbO_2 释放 O_2。相反的影响也存在，也可以下式表示：

$$HbO_2 + H^+ + CO_2 \rightleftharpoons \begin{cases} Hb + H^+ + CO_2 + O_2(\text{在组织}) \\ Hb + CO_2 + H^+ + O_2(\text{在肺}) \end{cases}$$

O_2 运输障碍 O_2 运输障碍可造成低氧。由于 Hb 量减少或由于 Hb 质异常而产生的低氧为血液性低氧；如由于循环障碍而引起的低氧则为循环性低氧。

CO_2 的运输 血液中 CO_2 也是以溶解和化学结合的两种形式进行运输。化学结合主要是形成碳酸氢盐和氨基甲酸血红蛋白。溶解的 CO_2 约占总运输量的 5%；结合的占 95%，其中碳酸盐形式约占 88%，氨基甲酸血红蛋白形式约占 7%。从组织中扩散入血的 CO_2，再通过扩散迅速进入红细胞，红细胞内高浓度的碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)促使 $CO_2 + H_2O \xrightarrow{CA} H_2CO_2$，$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_2^-$。解离的 H^+ 大部分被还原 Hb 结合而得到缓冲，小部分与红细胞中的 HPO_4^{-2} 结合而缓冲。血浆中 Cl^- 向细胞内转移，通过离子交换，使红细胞中的 HCO_3^- 不断向血浆扩散。这样使组织中的 CO_2 不断进入血浆进行上述变化，使血浆运输 CO_2 的能力增强(图 2)。血液中 CO_2 被运到肺泡时，由于肺泡气中 pCO_2 低于肺泡毛细血管血液中的，此时血中溶解的 CO_2 就从肺泡毛细血管扩散到肺泡，脱氧血红蛋白与氧结合由弱酸变为强酸，游离出更多的 H^+，有利于 H^+ 与 HCO_3^- 结合成 H_2CO_2，$H_2CO_2 \xrightarrow{CA} H_2O + CO_2$。生成的 CO_2，由肺排出，在血浆中 HCO_3^- 减少的同时，Cl^- 由红细胞内转移到血浆(图 2)。此外，一部分 CO_2 与 Hb 的氨基结合生成氨基甲酸血红蛋白。在肺部，HbO_2 生成增多，也使氨基甲酸血红蛋白解离释放出 CO_2。虽然以氨基甲酸血红蛋白形式运输的 CO_3 仅占总运输量的 7% 左右，但在肺部呼出的 CO_2 中，却有 17.5% 是从氨基甲酸血红蛋白释放出来。

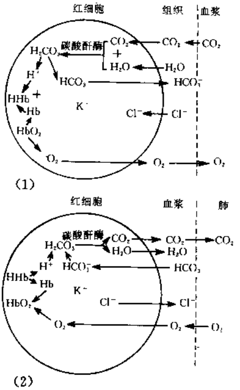


图 2 红细胞释放和结合 O_2 和 CO_2 情况

(1) 在组织时 (2) 在肺时

CO_2 解离曲线 CO_2 解离曲线是表示血液中 CO_2 含量与 pCO_2 关系的曲线(图 3)。与氧解离曲线不同，血液中 CO_2 含量随 pCO_2 上升而增加，几乎成直线关系，而且没有饱和点，即当 pCO_2 不断上升时，CO_2 含量也继续增加。因此，CO_2 解离曲线纵坐标用浓度表示。从图中还可以看出静脉血和动脉血(即不同 pO_2)不同。有相同 pCO_2，动脉血携带的 CO_2 量比静脉血少。即 O_2 与 Hb 结合，促使 CO_2 释放，这称为 Haldane 效应。图中 A 点是静脉血，其 pO_2 为 5.32kPa、pCO_2 为 6.0kPa，CO_2 含量约为 23.35mmol/L；B点是动脉血，

pO_2为13.3kPa、pCO_2为5.3kPa、CO_2含量约为21.55mmol/L,即血液流经肺泡时,每升血液通常能释放CO_2约1.8mmol。已如前述血中CO_2通过Bohr效应影响O_2的结合和释放,血中的O_2又通过Haldane效应影响CO_2的结合和释放。可见O_2和CO_2在血中的运输不是孤立进行的,而是相互影响的。

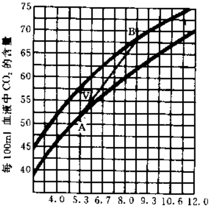


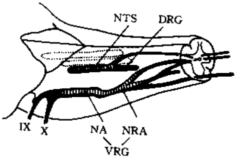
图3　CO_2解离曲线

呼吸中枢

呼吸中枢(respiratory center)是指中枢神经系统内产生和调节呼吸运动的神经细胞群,是一种功能性中枢。结合早期的横断脑干、切除或毁损以及电刺激某些脑区等方法以及近期的电生理、组织化学等近代方法对呼吸中枢的研究,认为呼吸中枢分布在大脑皮质、间脑、脑桥、延髓和脊髓等部位。正常的呼吸是在各级呼吸中枢相互配合下进行的(见"呼吸节律"条)。

脊髓呼吸中枢　支配呼吸肌的运动神经元位于脊髓前角,横断脊髓和延髓之间的联系,呼吸就停止,故脊髓是上位脑和呼吸肌的中继站以及整合某些呼吸反射的初级中枢。

延髓呼吸中枢　从早期横断脑干的实验已证明单独的延髓(即保留延髓与脊髓的联系)即可产生喘息式节律呼吸(非正常节律)。延髓呼吸中枢分别由吸气神经元构成的吸气中枢和呼气神经元构成的呼气中枢所组成。这两种神经元主要集中在背侧呼吸组(dorsal respiratory group,DRG),和腹侧呼吸组(ventral respiratory group, VRG)。DRG位于孤束核腹外侧部,根据动物实验大部分为吸气神经元。它们的轴突在闩部(obex)的前方交叉到对侧后下行到颈段,直接支配脊髓前角的膈运动神经元,还有纤维投射到脊髓胸段前角,支配肋间肌运动神经元。有的吸气神经元的轴突投射到VRG或脑桥、边缘系统等。DRG还接受来自肺支气管、窦神经、对侧VRG头端BÖT复合体、脑桥、大脑皮质等处的传入纤维。VRG神经元主要集中在疑核、后疑核和面神经后核附近的BÖT复合体,此组神经元有吸气神经元和呼气神经元。后疑核呼吸神经元的轴突绝大部分交叉到对侧下行到脊髓,支配肋间内、外肌和腹肌的运动神经元。BÖT复合体主要含呼气神经元,它们的轴突主要与DRG形成抑制性联系,也有轴突支配颈髓的膈运动神经元。VRG也有纤维投射到脑桥等,也接受来自DRG和脑桥的传入纤维(图)。



延髓呼吸神经元群示意图

NTS 孤束核　NA 疑核　NRA 后疑核

DRG 背侧组呼吸神经元　VRG 腹侧组呼吸神经元

Ⅸ 舌咽神经　Ⅹ 迷走神经

呼吸调整中枢　1923年Lumsden首先提出在脑桥前端1/3处存在呼吸调整中枢。只要保留脑桥前端1/3处与下位各级中枢的联系,就可以有节律性呼吸。如果破坏此中枢,则出现长吸式呼吸。它的方位在脑桥前端的背外侧部,相对集中于结合臂旁内侧核和其邻近的Kölliker-Fuse核。一般认为呼吸调整中枢与肺牵张刺激的传入冲动作用相似,在调整延髓呼吸中枢节律性活动中,共同起着重要作用。

高位脑的呼吸中枢　已如前述,间脑、大脑皮质均有调节呼吸的中枢。如下丘脑的体温调节中枢,在机体体温升高时,会出现快而浅的呼吸有利于散热。大脑皮质控制呼吸运动的作用很强,随意识可控制呼吸的频率和深度。长期练习"调息功"的受试者,他们通过意识控制呼吸变得慢而深。大脑皮质对呼吸的调节还明显地表现在控制语言活动过程中。实验证明皮质神经元有轴突直接投射到脊髓,与肋间运动神经元和膈运动神经元有突触联系。

呼吸节律

呼吸节律(respiratory rhythm)　是指机体不论在清醒、睡眠,甚至昏迷时,总是有节律地进行呼吸运动。其呼吸肌的运动神经元分别位于颈、胸髓前角。在清醒状态下,呼吸运动可受大脑皮质意识控制,特别是说话、唱歌、哭、笑等活动时,属意识性呼吸运动。呼吸运动的基本节律由低位脑干调控,属非意识性呼吸运动。这两个功能解剖各自独立的系统分别下行到脊髓前角

的呼吸运动神经元,经整合后,由呼吸运动神经传出至呼吸肌。

起源 一般认为呼吸节律的起源有两种形式。一种认为呼吸中枢内存在着"起搏"细胞。目前发现在软体、甲壳类等低等动物中确有存在。另一种认为呼吸节律在中枢神经网络中由不同神经元之间的相互作用而产生。目前有关呼吸节律形成的假设都是以后者为基础而提出的。这中间又存在两大学派,分述如下。

双稳态交互抑制假说 此假说的中心内容如下:在延髓网状结构左右两侧分别存在着功能上相对应的吸气中枢和呼气中枢。中枢内的神经元又各自构成一个网络,彼此之间呈正反馈联系,只要有少量神经元活动就可使整个网络进入活动状态,使各神经元反覆发放冲动。在吸气中枢和呼气中枢间又存在交互抑制。吸气神经元群一方面通过网络内部正反馈的过程使活动逐渐增强进行吸气,另一方面又抑制呼气中枢的活动,结果为吸气肌收缩、呼气肌松弛;当神经元反覆放电达到一定程度,就会发生疲劳而中断活动,于是吸气终止,对呼气中枢的抑制也解除,于是转入呼气中枢兴奋,并同时抑制吸气中枢的活动。经过一段时间,呼气中枢的兴奋性降低,吸气中枢又兴奋开始另一次吸气过程,如此周而复始,形成呼吸节律。但是,由于在延髓腹侧组后疑核后部的呼气神经元之间未发现有突触联系,故对存在正反馈网络存在疑问;其次关于疲劳的假设也令人难以置信,因为在长吸式呼吸时,吸气神经元可连续放电达数分钟之久而无疲劳,再说吸气性神经元较少地在呼气相出现抑制性突触后电位等都是趋向于否定交互抑制的假说,但仍有学者继续研究工作,企图证实这假说。

回返性抑制学说 此学说认为平静呼吸时由于吸气是主动的,关键是如何转变为呼气的,因此提出在中枢存在吸气活动发生器和吸气切断机制(inspiratory off switch, IOS)学说,认为在延髓有一个吸气活动发生器,

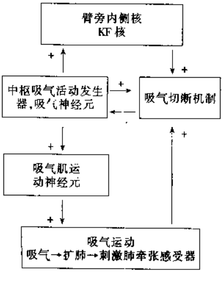


图 1 呼吸节律形成机制简化模式图

它能引发吸气神经元呈斜坡样渐增性放电,产生吸气;在延髓还有一个吸气切断机制,它兴奋时能如电闸切断电流那样切断吸气而发生呼气。它的中心内容是:在吸气活动发生器作用下,使吸气神经元兴奋,其兴奋可传至①脊髓吸气肌运动神经元,引起吸气。②脑桥结合臂旁内侧核,加强其活动。③吸气切断机制,使之兴奋。吸气切断机制接受来自吸气神经元、结合臂旁内侧核和肺牵张感受器的冲动。在它们总合达到切断机制的兴奋阈值时,吸气切断机制发出冲动,到达吸气活动发生器或吸气神经元,抑制它们的活动,使吸气停止而转为呼气(图 1)。切断颈部迷走神经或损毁脑桥结合臂旁内侧核,到达切断机制兴奋阈值的时间延长,吸气相应而延长,呼吸变慢而深。但是吸气活动发生器及吸气切断机制的中枢定位尚待研究。

节律异常 呼吸节律异常主要指中枢性呼吸节律异常。主要有以下几种情况。

Cheyne-Stokes 呼吸 这种呼吸是在一段呼吸暂停后随之一连串潮气量逐渐加大,同时速率加快直至气促,然后呼吸深度逐渐减小,速度下降直至进入另一周期。即呼吸暂停的反覆交替出现的一种呼吸——潮式呼吸。这种呼吸可见于脑部疾病(如脑膜炎、脑溢血、脑动脉硬化及颅内高压等)、心力衰竭、尿毒症及糖尿病昏迷等。也偶见于高山适应不全者。正常睡眠也可有短暂出现。其产生机制是由于中枢自身换气非常弱,而对 CO_2 刺激引起的换气反应异常强。呼吸暂停期,血中 CO_2 增加,引起过度通气,CO_2 呼出过多,又导致呼吸暂停,这样周而复始。自大脑半球、内囊、基底神经节、间脑、脑桥前部的损害,均可出现这种呼吸;早期天幕病变(如天幕上占位性病变)、颅后窝病变(如小脑出血)及颅内高压引起脑干缺血都可以发生 Cheyne-Stokes 呼吸。

Biot 呼吸 是一种不规则的间歇呼吸。在一段呼吸加强后,呼吸突然停止,以后又突然开始。如此反覆交替。这种类型呼吸偶见于脑炎、脑膜炎、脑脓肿、头部损伤以及中暑等。其出现表示中枢敏感性降低。

Kussmaul 呼吸 是一种大而深的呼吸,可见于各种原因的代谢性酸中毒,如糖尿病酮中毒、昏迷、慢性肾炎所致尿毒症和水杨酸盐中毒等。这是由于血液 pH 值下降,刺激外周化学感受器或直接兴奋呼吸中枢所致。

中枢神经性过度通气 这是一种快速而呼吸幅度又增加的节律性呼吸,其呼吸频率每分钟可达 100 次。病人呈木僵状态或昏迷状态。在中脑下部至脑桥中部以上的损害,或第四脑室腹侧旁正中网状结构的破坏的患者可见这种呼吸,是中枢呼吸阈值降低的表现。血气分析可见动脉血 pO_2 正常或增高;而 pCO_2 下降;血 pH 值增加常超过 7.48,呈呼吸性碱中毒。纯氧吸入不能改善症状。

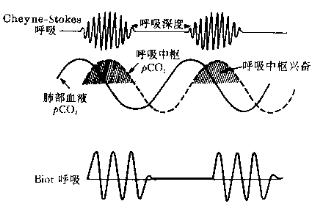


图 2　两种异常呼吸型式示意图

呼吸缓慢　每分钟呼吸频率在 10 次以下称为呼吸缓慢。常伴以呼吸幅度变浅。常见于麻醉、安眠药中毒(如吗啡、巴比妥类药物)、颅内高压(脑溢血、脑肿瘤、脑水肿)、肝昏迷或尿毒症等。也是呼吸中枢受抑制的表现。

呼吸急促　每分钟呼吸在 24 次以上,见于高热患者。这是由血液温度升高,刺激了体温调节中枢和外周温度感受器所致。

长吸　呼吸的吸气相又长又强,呼气后出现呼吸暂停,然而又出现长吸,这样交替出现。它常见于基底动脉闭塞所致的脑桥梗死,偶见于严重的脑炎、低血糖症及缺氧的患者。这相当于脑桥中段切断,调整中枢的冲动不能到达呼吸切断中枢,使吸气中枢占优势而造成长吸。如果背侧脑桥核团受损,则出现更长的或痉挛性的吸气。

共济失调性呼吸　呼吸深浅不一,节律也不规则。常见于颅后窝病变、延髓中央梗死或小脑急性广泛损害。这是由于延髓内侧网状结构损害,呼吸中枢对内源性化学刺激的敏感性降低所致。

双呼吸或成组呼吸　在数秒钟的呼吸暂停中穿插两三次呼吸。常见于新登山者。可能是由于中枢对 CO_2 的兴奋性过高所致。

自主呼吸丧失　患者不能发生自主呼吸。患者在清醒时靠主观的随意呼吸运动来维持生命,入睡时则呼吸停止。见于选择性延髓压迫,自主节律破坏,而大脑到脊髓呼吸运动神经元(锥体束)通路无损害。也见于延髓、脊髓灰白质炎时、延髓孤束核、疑核或后疑核受损害以及在为减轻疼痛而切开双侧颈段的脊髓前侧柱时,而损伤了自延髓呼吸神经元、延髓网状结构的下传运动神经纤维。

随意呼吸丧失　在延髓和脊髓高位颈段水平的双侧锥体束破坏时,有自主节律性呼吸,但不能随意识控制呼吸,患者颈部以下随意运动全部丧失,但仍有自主呼吸。

调节呼吸的感受器

调节呼吸的感受器简称呼吸感受器(respiratory receptor)。按所在部位可分为肺内感受器和肺外感受器。肺内感受器包括:①咽、喉及支气管等处的激惹感受器。②支气管平滑肌和肺泡的牵张感受器。③肺毛细血管旁间质中的神经末梢——J-感受器。肺外感受器又分本体感受器、化学感受器和压力感受器。

激惹感受器　主要位于咽、喉、支气管及气管的粘膜上皮内,对于吸入的有刺激的机械性和化学性物质敏感而引起的咳嗽或类似防御性反射。传入神经为走行在迷走神经内的传入纤维。这种感受器属快适应感受器。

肺牵张感受器　位于肺泡和小气道的管壁平滑肌内,传入神经为有髓鞘的神经末梢,也走行在迷走神经内。这种感受器属慢适应感受器。这类感受器在肺和气道扩张时而受刺激,多数动物的此类感受器在平静呼吸时潮气量就足以使之兴奋。而在人类,此类感受器的兴奋阈值较高,通常潮气量水平使气道和肺的扩张并不能达到阈值。

J-感受器　为细小的神经末梢,靠近肺毛细血管周围,可能在呼吸性细支气管及肺泡管周围也存在,甚至在支气管壁上也有,但不同位置的 J-感受器所感受的刺激不同,引起的反射也异。一般认为在平静呼吸时,J-感受器处于静止状态,因此对正常呼吸调节起作用甚微。在肺疾患时,J-感受器极为敏感,而紧张性地发放冲动。这类感受器也对机械性刺激敏感。肺充血时,由于主动脉阻塞后的回压而能使 J-感受器受刺激。这是由于间质液增加,而并非是肺毛细血管的扩张。

外周化学感受器　外周化学感受器指位于颈动脉体和主动脉体的特殊的化学感受器,在呼吸调节中起着重要作用。

解剖与结构　以颈动脉体为例,颈动脉体长 5—6mm,宽 2—4mm,它是感受动脉血氧和二氧化碳分压变化的化学感受器。该体受舌咽神经的颈动脉支和颈动脉窦神经所支配。颈动脉体周围有结缔组织被膜包裹,其实质由上皮样细胞排列成不规则的团或索,细胞之间有丰富的血管。一般由几个细胞团构成一个小叶,每个小叶由一支微动脉供血,每一细胞团与其相关的微动脉、血窦与微静脉构成基本的功能单位。它是全身血供最丰富的器官之一,血管约占其体积的 25%。在光镜下细胞粗略分成两种:①椭圆形细胞,胞核大,嗜碱性强。②较为圆形的细胞,核嗜碱性弱。电镜下,细胞可明显分成两类,称Ⅰ型与Ⅱ型。Ⅰ型细胞也称球细胞,数量较多,为主要成分,细胞较大,直径约 20μm,圆形,细胞常位于血窦的周围。胞质内线粒体较多,高尔基体也发达,粗面内质网明显,常形成类似尼氏体样结构。细胞内最明显的有圆形致密核心小泡,直径约 2 000—20 000nm,颗粒内含单胺类物质,主要是去甲肾上腺素、多巴胺和 5-HT 等。Ⅱ型细胞常

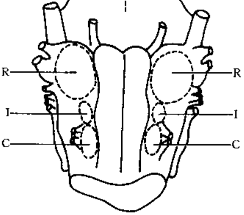
部分包围Ⅰ型细胞。胞质内线粒体少，且没有致密核心小泡。在Ⅰ、Ⅱ型细胞上均有神经末梢形成单向突触、交互突触、缝隙连接，传入神经末梢可以是突触前和(或)突触后成分。交互突触构成Ⅰ型细胞与传入神经之间的一种反馈环路。各种化学刺激激活外周化学感受器时，冲动经传入神经纤维投射到延髓的孤束核、疑核；部分纤维到达延髓腹侧面。

有效刺激 在正常安静状态下，化学感受器只发放少量传入冲动。当灌流颈动脉体血中 pO_2 下降、pCO_2 上升或 H^+ 浓度增高时，传入冲动增加。如果灌流血中 pO_2 保持在正常动脉血 13.3kPa 水平，而减少血流量到正常的 1/4 时，传入冲动也增加，因为此时化学感受器从单位血液中摄取的 O_2 量比正常增加 4 倍，细胞外液中的 pO_2 则由于供 O_2 量少于耗 O_2 量而下降而起到刺激作用。在贫血或 CO 中毒时，血氧含量虽然下降，但 pO_2 正常，只要血流量充足，化学感受器的传入冲动并不增加。所以化学感受器所感受的刺激是所处环境的 pO_2 而不是动脉血氧含量。pCO_2 上升和 pO_2 下降还有互相增强作用。外周化学感受器尚对某些化学物质有反应。其中主要有：①氰化物，有特异的、强烈的刺激作用，是细胞色素氧化酶强抑制剂，可能与细胞中毒性低氧有关。它是实验室中被广泛用于测试外周化学感受器与中枢联系是否完整的一种工具药。②拟胆碱药物，有乙酰胆碱和烟碱等。颈动脉体内含有胆碱酯酶，提示胆碱能机制可能参与感受作用。③拟肾上腺素药物。当它们引起局部血管收缩，使局部血流减少而使外周化学感受器兴奋。它们可能并不直接参与颈动脉体的化学调节活动。

作用机制 颈动脉体组织中，究竟何者为感受器，尚无定论。一般认为有三种可能：①球细胞本身就是化学感受器，通过释放递质而使感觉神经末梢发放冲动。②感觉神经末梢就是感受器。③球细胞和感觉神经末梢共同完成化学感受功能。关于化学感受性的机制主要也存在两种假说：①低 O_2 和高 CO_2 都是通过改变 H^+ 浓度起作用。②有关细胞代谢，由于 ATP 水平下降而使化学感受器兴奋。

中枢化学感受区 中枢化学感受器是指位于中枢神经系统内而能感受化学刺激的感受器。目前尚未证明感受器结构所在的确切部位，故广称为中枢化学感受区。

解剖结构 根据本世纪 50 年代的一些实验，在猫、兔、犬、大鼠等动物的延髓腹外侧浅表面左右两侧，对称地存在能感受化学刺激的区域(图)。根据发现者的姓名而分别命名为 L、M、和 S 区，相应地称为头侧区(R)、尾侧区(C)和中间区(I)。头端区位于相当第Ⅷ—Ⅹ对脑神经根的区域，尾端区位于舌下神经根内侧、锥体外侧。在这两区应用酸性人工脑脊液、烟碱、乙酰胆碱可产生通气增强反应。在头端区和尾端区之间存在一个很小的中间区。目前认为中间区可能是一个突触接替站，接受来自头端区和尾端区的传入冲动，经其转换后再将兴奋传到深部的呼吸神经元。故保持三区联系的完整性，是完成中枢化学感受器功能的必要条件。关于三区的神经结构，仅在该区浅表发现有神经胶质形成的海绵迷路样结构，各区有不同神经元密集。此区血管分支穿插入脑组织，交叉成网，血管周围包绕有轴突和树突，用辣根过氧化酶(HRP)示踪法显示延髓腹侧下有些神经元与此区有神经结构联系；用此法也证明蛛网膜下腔、血管周围间隙和较深层神经元间相互沟通。



中枢化学感受区示意图

R 头侧区 I 中间区 C 尾侧区

有效刺激及其作用途径 一般认为有效刺激是由于 CO_2 增加引起 H^+ 浓度的升高，但尚不能完全排除 CO_2 本身。从上述 HRP 实验，可以设想感受化学刺激的途径可能有二：①感受神经元位于延髓腹侧浅表面的大约 400—500μm 之内，其突触伸向延髓表面而感受化学刺激。②延髓腹侧表面的化学性物质改变而可能通过间隙而透入延髓腹侧下面到达某些神经元而引起其兴奋。在中枢化学感受性呼吸反应的环节中，M、N 型胆碱受体均参与，因为在头端区和尾端区敷贴有乙酰胆碱或烟碱的滤纸，均可以兴奋呼吸，提示神经递质属于胆碱系统。而上述作用可被毒扁豆碱加强，而烟碱的兴奋效应还可被 N 受体阻断剂六烃季铵阻断。

低氧

低氧(hypoxia)有时也称缺氧(anoxia)，是指由于供 O_2 不足或组织利用 O_2 的能力发生障碍所引起机体组织水平氧不足的病理过程。低氧情况下，机体可发生一系列功能、代谢和形态改变。

分类 可根据发生的原因分成 4 类：①低氧性低氧。②血液性低氧。③循环性低氧。④组织中毒性低氧。

低氧性低氧　由于动脉血 pO_2 降低所致。发生于高原、高空飞行、通风不良的矿井及坑道中。在上述情况下，大气压随着海拔高度而下降，因此大气中 pO_2 也随之降低，如在 3000m 高度时，人体肺泡气 pO_2 仅 8kPa，机体通过化学感受器而增加通气；如高度再上升，肺泡气中 pO_2 的下降较慢。由于过度通气而使肺泡 pCO_2 下降，最后导致动脉血 pCO_2 下降，形成呼吸性碱中毒。许多人首次登上高山时，会发生"高山病"。一般发生在抵达高山后 8—24h 内，持续 4—8d，有的人则可逐渐适应。高山病的症状为头痛、烦躁、失眠、气喘、噁心和呕吐。高山病严重时可出现肺水肿和脑水肿。人体在快速升高到达 2 500m、或者抵达高原后 3d 内即从事重体力活动则容易产生肺水肿。即使在高原已适应的机体，下山居住 2 周后再回到高原时也会发生严重型高山病，并伴有肺动脉高压。人登上高原后的一段时期内，机体会出现一系列的代偿反应而习服（acclimatization）。开始时出现的过度通气而发生的呼吸性碱中毒，使氧解离曲线左移，但是由于同时伴有红细胞内 2,3-BPG 增加，它将导致 O_2 和 Hb 结合力下降，释放出更多的 O_2 给组织。在随后 4d 内，肺通气又逐渐增加，这是由于脑中乳酸增加，脑脊液 pH 值下降造成。4d 以后，肺通气反应减弱，然而要完全达到海平面时的水平则需数年之久，那时化学感受器对 O_2 的敏感性也下降。在高原时，低 O_2 使人体内促红细胞生成素产生增加，在开始 2—3d 即有红细胞增加，此反应在高原时一直持续存在。组织细胞出现的代偿性变化为：细胞内线粒体增加，肌肉内肌红蛋白量也增加，都有利于组织摄取 O_2。细胞中的细胞色素氧化酶含量也增加。中国在喜马拉雅山海拔 5000m 居住的居民，他们的红细胞显著增加，其他均属正常。临床上低氧性低氧也最为常见。其发生的机制有两种：①呼吸泵障碍，如发生在呼吸中枢抑制、呼吸肌疲劳、气胸、支气管阻塞等。②由于气体交换系统障碍，如发生在肺纤维化时、肺毛细血管阻塞或肺通气血流失调。

血液性低氧　由于血红蛋白的量或质发生变化，血液携带 O_2 的能力降低而引起的低氧称血液性低氧。Hb 量的减少见于严重贫血。Hb 性质改变可见于 CO 中毒时，CO 与 Hb 的亲和力比 O_2 约大 210 倍。CO 与 Hb 结合形成呈樱桃红色的碳氧血红蛋白（HbCO），失去携 O_2 能力。CO 还抑制未形成 HbCO 的红细胞内的糖酵解，使 2,3-BPG 减少，氧解离曲线左移，释放 O_2 减少，继而加重组织缺氧。此外，有些氧化物及亚硝酸盐可使血红蛋白中的二价铁氧化为三价铁，形成呈咖啡色的高铁血红蛋白，也失去携 O_2 能力，并使其余的血红蛋白与 O_2 的亲和力增加，以致组织不易获得 O_2。此两类低氧的特点是动脉血 pO_2 正常，所以无代偿性呼吸加强，血氧饱和度正常。氧容量及氧含量降低，并有氧解离曲线左移，释氧减少，故动静脉氧含量差缩小。

循环性低氧　由于血流速度减慢，组织器官血流量减少，而使氧供应减少所致的低氧称为循环性低氧或缺血性低氧。它发生于全身性血液循环障碍如休克、心功能不全时，也发生于局部血液循环障碍，如动脉阻塞时。由于血液对组织的灌流不足引起的缺血性低氧，组织呈苍白色。静脉血回流障碍可引起淤血性低氧，易出现紫绀。此类低氧特点为动脉血 pO_2、氧容量、氧含量、血氧饱和度均正常。由于血流缓慢、流经毛细血管的时间延长，且组织中 CO_2 潴留，氧解离曲线右移，使组织从单位容积血液中摄取的氧增多，故静脉血氧含量降低，动静脉氧含量差增大。

组织中毒性低氧　由于细胞内生物氧化过程障碍，氧化磷酸化减弱，组织利用氧的能力减弱引起的低氧称组织中毒性低氧。某些毒物如氰化物的 CN^- 与细胞色素氧化酶中 Fe^{3+} 结合形成氰化高铁细胞色素氧化酶，使细胞色素丧失传递电子的能力，以致呼吸链中断。白喉毒素能抑制细胞色素 b 的合成而引起缺氧。核黄素及尼克酰胺是许多脱氢酶的辅酶的组成成分，当这些维生素严重缺乏时，生物氧化发生障碍。在放射损伤、严重感染、线粒体损伤（如在日射病时）而致的生物氧化过程障碍等时，均可发生组织缺氧。此类缺 O_2 的特点是动脉血 pO_2、氧容量、氧含量、血氧饱和度可以在正常范围，因组织不能利用氧，静脉血氧含量高于正常，故动静脉氧差缩小。

低氧时机体功能和代谢改变　下面分系统进行讨论。

呼吸系统　当动脉血 pO_2 低于 8kPa 时，刺激外周化学感受器，反射性地使呼吸加快加深，肺通气量增加。由于呼吸加深使胸腔负压值加大，有利于回心血量增多，肺毛细血管扩张，血流量增多，气体交换效应增加，有利于氧的交换和运输。严重缺氧则抑制呼吸中枢，引起呼吸运动减弱，出现周期性呼吸，严重者，因呼吸中枢极度抑制而死亡。

循环系统　轻度或中度急性低氧时，心率加快，心肌收缩力增强，心输出量增加。其机制是：①动脉血 pO_2 降低时刺激外周化学感受器，反射性地引起交感中枢兴奋。②由于通气增强而致的回心血量增加，使心输出量增加。③中枢缺氧使交感神经活动增强，肾上腺髓质分泌增加，使心率加快，心缩加强。但严重缺氧时，由于细胞内 ATP 生成减少，钠泵失效，细胞外 K^+ 浓度升高，以及代谢性酸中毒等均引起心肌收缩减弱、心输出量减少以及心动过缓并出现各种心律失常，甚至出现室颤。慢性低氧性低氧时，由于红细胞增多，血液粘滞性增高，外周阻力增加，使心脏负荷加重，心肌肥大，心室扩大。心肌供氧不足时通过扩张冠脉而增加血流量以代偿。其机制是①交感神经兴奋，儿茶酚胺增多，通过 β 肾上腺素能受体使冠状血管扩张。

②缺氧时腺苷合成增加,冠脉内前列环素(PGI_2)的合成和释放也增多,两者均使冠状血管扩张。严重缺氧时,冠状动脉的舒张还不能代偿心肌缺氧所造成的损害时,心肌就要发生变性、坏死、纤维化等病理变化,导致心肌收缩减弱,心输出量减少。慢性低氧是引起肺动脉高压和右心室肥大的重要原因。有些慢性肺疾患通过肺泡气和(或)肺动脉血 pO_2 降低,引起肺血管收缩;血液 pH 值降低可增加肺血管对缺氧的敏感性,导致肺动脉高压及右心负担加重,继而引起右心肥大。缺氧引起肺动脉高压的机制尚未完全阐明,有下列几种可能:①缺氧直接作用于肺血管平滑肌,使血管平滑肌细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增高,Ca^{2+} 内流增多,肌肉兴奋-收缩耦联效应增强,肺血管收缩加强。②缺氧时,肺的上皮细胞释放某些化学物质及血管活性物质如组胺、白三烯及血栓烷 A_2(TxA_2),使肺血管收缩。③肺血管 α 受体活性增加。④慢性低氧时,红细胞量增多,血液粘滞度增高,也促进肺动脉压增加。⑤慢性低氧引起血管平滑肌肥大,纤维增生,血管壁中层增厚等结构变化,进一步加重肺动脉高压。低氧时脑循环也发生相应的变化。动脉血 pO_2 低于 6.7kPa 时,脑组织的乳酸和腺苷增多,脑血管扩张,血流量增加。低氧如伴有高碳酸血症可加重脑血管扩张,严重时出现脑水肿、颅内压升高,压迫脑组织,甚至形成脑疝。低氧时如出现代偿性肺通气过度,可引起呼吸性碱中毒,继而使脑血管收缩,脑血流量减少,脑供氧量减少,严重时引起昏迷。

血液系统 慢性低氧时,促红细胞生成素增加,可致外周血液红细胞数量增加,红细胞携带氧也增加。如红细胞数量增加过多(压积大于 60%),使血液粘滞性增加过多,血流阻力大,影响血流速度,结果导致单位时间内组织的血流量和供氧量反而减少。外周阻力增加又加重心脏负担。血流慢又易形成微血栓。低氧时糖酵解增强,红细胞内 2,3-双磷酸甘油酸(2,3-BPG)增加,使氧解离曲线右移和 P_{50}升高。氧解离曲线右移的机制是:①2,3-BPG 与 Hbβ 链形成盐键,促使 Hb 维持 T 型的缘故。②2,3-BPG 使红细胞内 H^+ 浓度增加,从而降低 Hb 与 O_2 的亲和力。③另外糖酵解增强,乳酸生成过多,Hb 与 O_2 的亲和力下降,有利于 O_2 的释放。但当动脉血 pO_2 降至 8kPa 以下时,处于氧解离曲线的陡直部分,血液通过肺泡时,因 Hb 不易与 O_2 结合,而失去代偿意义。

中枢神经系统 中枢神经系统对低氧十分敏感,脑内氧、糖原及 ATP 贮备很少,血流中断 10s,脑毛细血管内血液氧就耗尽,就要出现一系列症状。中枢神经不同部位及不同结构的脑组织耗氧量不同。灰质比白质耗氧多,神经轴突比神经胞体耗氧多。低氧时,ATP 生成不足,Na^+ 泵运转失灵,Na^+ 进入细胞,细胞内晶体渗透压升高,溶酶体膜破裂,释出溶酶体酶,使蛋白质分解,造成胞内渗透压也升高,引起脑细胞、血管周围星形胶质及血管内皮细胞水肿,使脑微循环受阻。另外,又由于乳酸等代谢产物积聚,使血管通透性增高,引起间质水肿,继而使颅内压升高,脑循环发生障碍。血管通透性的增高及血液浓缩;血流变慢使血液淤滞,血管内易形成微血栓,都加重了脑循环障碍。由于脑细胞肿胀时,其中的线粒体也肿胀,脑细胞利用氧的能力降低,更加重脑组织缺氧,形成恶性循环。轻度低氧时,患者有注意力不集中、头痛、头昏等症状;中度时表现为记忆力、定向力衰退,烦躁不安;重度时,病人则出现精神错乱、惊厥、肌肉震颤、视力模糊,瞳孔缩小或扩大、昏睡、昏迷,以致死亡。

其他脏器 缺氧可损害肝、肾功能,使血清谷丙转氨酶(SGPT)升高,尿量减少并引起氮质血症。慢性缺氧可通过肾小球旁细胞引起促红细胞生成素因子的合成,再作用于红细胞生成素原而转变为促红细胞生成素,刺激骨髓,加强红细胞的生成,增加红细胞向外周血液释放。缺 O_2、酸中毒、感染等使肺毛细管痉挛,通透性增加,液体渗出,血液浓缩,血流迟缓淤滞,微血栓形成,严重时并发弥散性血管内凝血(DIC)。

呼吸衰竭

肺脏外呼吸功能严重障碍,不能维持正常氧和二氧化碳稳态,以致动脉血氧(paO_2)降低(低于 8kPa 或 60mmHg),或同时伴动脉血二氧化碳分压($paCO_2$)升高(高于 6.65kPa 或 50mmHg),称为呼吸衰竭(respiratory failure)。

呼吸衰竭的病因与分类

病因 引起呼吸衰竭的原因有很多,主要包括:①呼吸中枢受损或功能受抑。脑外伤、脑肿瘤、脑血管意外和各型脑炎等均可直接损害呼吸中枢;脑水肿、颅内压升高可压迫呼吸中枢;严重缺氧与酸中毒或过量应用镇静剂、安眠药和麻醉药等可抑制呼吸中枢功能。②周围神经受损。脊髓外伤、脊髓灰质炎、多发性神经炎和神经肌肉接头阻滞(如有机磷农药中毒和重症肌无力)等时,周围神经包括支配呼吸肌的神经受损,使呼吸运动发生障碍。③呼吸肌受损。多发性肌炎、肌营养不良、低钾血症等使呼吸肌收缩能力减弱甚至消失。④胸廓病变。胸外伤、严重脊柱畸形、多发性肋骨骨折等,均可使胸廓扩张受限。⑤胸腔疾患。胸膜腔大量积液、气胸、血胸等使胸膜腔负压降低或消失,胸膜严重粘连可限制肺扩张。⑥呼吸道疾患,白喉、喉头水肿、异物和肿瘤可使上呼吸道阻塞或狭窄;细支气管炎、慢性支气管炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿等均可引起下呼吸道的阻塞或狭窄。⑦肺部疾患。肺炎、肺肿瘤、矽肺、肺气肿、肺水肿、肺不张、肺间质纤维化等均可影响肺通气或肺换气功能。

分类　有几种分类方法：①根据血气变化特点分类，分为Ⅰ型和Ⅱ型呼吸衰竭。Ⅰ型呼吸衰竭又称低氧血症型呼衰，表现为 paO_2 下降但 $paCO_2$ 正常甚或下降；Ⅱ型呼吸衰竭又称低氧血症伴高碳酸血症型呼衰，既有 paO_2 降低，又有 $paCO_2$ 升高。②根据病情发展经过分类，分为急性和慢性呼吸衰竭，急性呼吸衰竭具有起病急、进展快、病程短的特点；慢性呼吸衰竭具有缓慢起病、进展慢、病程长的特点。③根据原发病变部位分类，分为中枢性和外周性呼吸衰竭，中枢性呼吸衰竭由呼吸中枢受损或功能受抑引起，外周性呼吸衰竭是因呼吸器官本身疾患造成。④根据主要发病机制分类，分为通气性和换气性呼吸衰竭，前者主要因肺通气功能障碍所致，后者因气体弥散障碍和肺泡通气血流比例失调造成。

呼吸衰竭的发病机制

肺通气功能障碍　肺通气功能障碍可分为限制性和阻塞性通气不足两种类型。①限制性通气不足，指肺扩张和回缩受限而引起的肺泡通气不足，其原因可以是肺外病变，也可以是肺脏病变。肺外病变如呼吸中枢受损或功能受抑、周围神经受损、呼吸肌受损以及胸膜、胸廓病变等，肺病变如肺炎、肺水肿、肺不张和肺纤维化等。②阻塞性通气不足，指气道狭窄或阻塞使气道阻力升高所致的肺泡通气不足。中央气道狭窄或阻塞见于气管异物、喉头水肿等，小气道狭窄或阻塞见于慢性支气管炎、支气管哮喘和慢性阻塞性肺气肿等。

换气功能障碍　主要是气体弥散障碍和肺泡通气血流比例失调。①气体弥散障碍，见于肺水肿、肺纤维化等所致的弥散距离增大和肺炎、肺不张、肺叶切除等所致的弥散面积减少。②肺泡通气血流比例失调，肺部疾患因病变呈散在不均匀分布，使肺通气与血流分布严重不均而导致通气血流比例失调。肺泡通气分布严重不均，并受累肺泡血流正常，但因通气减少，故 $\dot{V}/Q$ 值显著降低，流经这些部位的静脉血不能氧合，此后果类似于动-静脉短路，故称功能性分流，此见于肺水肿、支气管哮喘等；肺泡血流分布严重不均，虽受累肺泡通气正常，但因血流减少，故 $\dot{V}/Q$ 值显著升高，肺泡通气不能充分利用，此称谓死腔样通气。

在临床实践中，单纯因通气不足、弥散障碍或肺泡通气血流比例失调引起的呼吸衰竭少见，多数情况是这些因素同时或相继发生作用。

呼吸衰竭时机体的功能代谢变化　有以下几方面。

呼吸系统　各型呼吸衰竭均可出现的 paO_2 降低可通过化学感受器反射性兴奋呼吸中枢，引起呼吸加深加快，但此反应在 paO_2 低于 8kPa(60mmHg)时才明显。但 paO_2 严重降低(＜4kPa)可直接抑制和损害呼吸中枢。$paCO_2$ 升高(＞9.3kPa)时，呼吸中枢对 CO_2 的敏感性降低，进一步升高可使呼吸中枢麻痹，产生 CO_2 麻醉状态。

循环系统　一定程度的缺氧和 CO_2 潴留可兴奋心血管运动中枢和交感神经，引起心率加快、心肌收缩力加强。但严重的缺氧和 CO_2 潴留可直接抑制和损害心血管运动中枢，出现心率减慢、心肌收缩力减弱、血压下降，甚至心律失常。缺氧引起肺血管收缩，导致肺动脉高压，这是肺源性心脏病的主要原因。

神经系统　呼吸衰竭患者常伴有中枢神经系统功能障碍，有时神经精神症状非常明显，其发生与低氧血症、高碳酸血症和酸碱平衡紊乱等因素有关，这种由于呼吸衰竭而引起以中枢神经功能紊乱为主要特征的综合征称为肺性脑病。症状的轻重取决于缺氧和 CO_2 潴留的程度。

消化系统　在呼吸衰竭晚期，患者可发生胃肠粘膜糜烂、坏死、出血和溃疡形成。这是因为呼吸衰竭时发生的缺氧可使胃壁血管收缩，因而降低胃粘膜的屏障作用，CO_2 潴留可增强胃壁细胞的碳酸酐酶活性，使胃酸分泌增多。

酸碱平衡紊乱　呼吸衰竭患者均有低氧血症，由于无氧代谢增强，酸性代谢产物增多。可引起代谢性酸中毒。有通气不足的患者，因有大量 CO_2 潴留，血浆中 H_2CO_3 增加，引起呼吸性酸中毒。如同时有代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒，则为二重型混合型酸碱平衡紊乱。

消　化

消化

消化(digestion)是指食物在消化道内分解以利于吸收的过程,由消化系统各器官,包括口腔、咽、食管、胃和肠等消化道和唾液腺、肝、胰等消化腺共同完成。天然食物内含水、无机盐、维生素、糖类、脂类、蛋白质和核酸等。除了水、无机盐和维生素能直接被胃肠道吸收外,其余则必须在消化道内经消化液的作用分解为结构简单的小分子物质才能被吸收入血。消化分机械性消化和化学性消化两个过程,机械性消化依靠消化道的运动来完成,如咀嚼和磨碎食物,使之与消化液充分混合,肌肉运动推动食物沿消化道逐段推进,进行消化吸收;化学性消化由消化液和消化酶的作用来完成,它是消化的主要过程,只有通过化学性消化,食物才能被分解为结构简单、易被吸收的小分子,例如将蛋白质分解为氨基酸,糖类分解为葡萄糖,脂肪分解为脂肪酸和甘油等。

在消化过程中各个部位的消化道都具有特定的作用,口腔内食物的消化形式为机械性消化(咀嚼)和化学性消化(唾液和唾液淀粉酶作用)。唾液在分割和磨碎食物中起稀释和滑润作用,使之形成食团,经咽和食管输送到胃。胃的功能具有贮存食物和混合、研磨食物以及将食糜分批输送入肠的作用。胃的化学性消化作用是通过胃蛋白酶和胃酸将蛋白质分解为多肽,在胃内食团中的唾液淀粉酶将淀粉分解为麦芽糖。小肠是完成消化作用最重要的部位。小肠内既有机械性消化又有化学性消化,但以化学性消化为主。小肠内汇聚有胰液、胆汁和小肠液,内含消化食物所需的全部消化酶,对食物进行充分的化学性消化,将食物分解为可吸收和可利用的小分子。食物中营养的吸收主要是在小肠内进行,至此消化过程基本完成。以后食物的残渣进入大肠,大肠吸收食物残渣中剩余的水分和无机盐,浓缩食物残渣为粪便,经肛门排出体外。

消化系统的功能受神经和体液调节。消化除受中枢性交感和副交感神经调节之外,还接受肠壁内神经丛的局部反射调节。调节消化系统的神经中枢分布由脊髓到下丘脑直至大脑皮质。体液调节既有全身性的激素,又有胃肠道本身分泌的激素(如促胃液素、促胰液素等)的调节作用。

消化功能障碍是指消化管和消化腺的神经、分泌、运动、吸收和排泄功能发生紊乱。消化道除了消化和吸收营养物质的功能外,还是机体防御外来致病因素侵害的重要屏障,因此,消化系统功能障碍主要是营养紊乱和防御功能减退。临床上常见的消化系统功能障碍,主要是由于口腔、胃、肠与肝、胆和胰等器官的器质性、功能性病变和先天性畸形所致,也可由全身其他系统的器质性和功能性改变所引起。

口腔

口腔(oral cavity)是消化道的起端,前界是唇,借口裂与外界相通;后界为咽峡,以通咽腔;两侧界为颊;上界由硬腭及软腭构成口腔顶;下界为口底,大部被舌及下颌下腺和舌下腺所占据。口腔粘膜由上皮和固有层组成。上皮为复层扁平,无明显角化。部分上皮含有透明角质颗粒。固有层由致密结缔组织组成,它在口腔各部厚度不等。固有膜结缔组织突向上皮形成乳头。乳头靠近上皮处有毛细血管网和神经末梢。神经末梢可进入上皮。粘膜下层中含有较大的血管分支。

口唇 上下各一,主要为口轮匝肌及由各方集合于口裂的肌纤维构成,肌纤维外覆皮肤,内衬粘膜。上下两唇的外侧端会合成口角,共同围成口裂。唇的外侧为皮肤,内侧为粘膜,两者之间的移行部称为唇红部。唇粘膜的复层扁平上皮中,无角质层,棘细胞层较厚;粘膜下层内含小的混合腺体,称为唇腺;唇红部上皮表层角化,固有膜乳头伸入上皮,几乎贴近表面。乳头中含许多毛细血管襻,血色使唇红部呈现红色。贫血或缺氧时使唇红部分别呈苍白或紫绀。口唇能作各种动作,协助摄取食物。

颊 是口腔前庭的侧壁,从外面观察,范围较大,自上方的上颌骨颧突至下方的下颌体,自前方的鼻唇沟和口角至腮腺咬肌区。颊由颊肌构成,外面覆以皮肤,内面衬以粘膜。粘膜无角化层,固有膜为致密结缔组织,粘膜下层较厚,肌束之间有颊腺。

口腔底 下颌舌骨肌与舌之间空隙为舌下间隙,此间隙内有疏松结缔组织、舌下腺、部分下颌下腺及腺管、舌神经、舌下神经及舌深血管等。舌底粘膜较薄,松弛地附着于深层组织,使舌能活动自如。粘膜上皮无角化层,粘膜下层有脂肪组织。

腭 位于口腔与鼻腔之间,其前2/3为硬腭,后1/3为软腭。硬腭由上颌骨腭突及腭骨水平板构成,覆有粘膜。硬腭粘膜呈浅粉红色,牢固地附于骨膜。上皮有较厚的角质层,固有膜内有粗大的纤维束。软腭粘膜色暗红,质软可动,上皮无角质层,粘膜下层较疏松,内含粘液性腭腺。

消化过程是在口腔内开始的。食物在口腔内停留的时间很短,一般是15—20s。食物在这里被咀嚼,被唾液湿润,变成食团,便于吞咽,由于唾液的作用,食物中的某些成分在口腔内开始发生化学变化。

牙

牙(tooth)是口腔粘膜的衍生物,其表面覆盖着一层厚的钙化物质。牙外露部分为牙冠,埋在牙槽骨内部分为牙根,两者交界处为牙颈。牙根底部有一牙根

孔，与中央的牙髓腔相通，腔内的结缔组织富含血管和神经，称牙髓。牙根周围的牙周膜、牙槽骨骨膜及牙龈统称牙周组织。牙组织包括构成牙主体的牙本质，包在牙冠表层的釉质和包在牙颈和牙根表面的牙骨质三部分。

牙本质 包绕牙髓腔，主要由牙小管及间质构成，约含 80% 的无机物及 20% 的有机物，质地较骨更坚硬。牙小管从牙髓表面向周围呈放射状排列，逐渐变细，分支吻合。牙本质内表面、牙髓腔壁处有一层成牙骨质细胞，其细胞顶端发出细长突起伸入牙小管内，称牙本质纤维。间质位于牙小管之间，由大量胶原原纤维及钙化的基质组成。牙本质的有机成分由成牙骨质细胞产生。基质的钙化由羟基磷灰石在胶原纤维上沉着而成。牙本质对冷、痛、触觉较敏感，成牙骨质细胞的突起可能参与将这些刺激传导给牙髓内的神经末梢的过程。

釉质 来源于外胚层（牙的其他部分来自中胚层）。胚胎第 6 周时，口凹边缘的外胚层组织增生形成"U"形牙板，牙板在上、下颌内先后形成 10 个圆形突起，称牙蕾，为乳牙的原基。在乳牙原基发生的同时，牙板还形成恒牙原基。釉质又称珐琅质，是体内最坚硬的组织，含钙盐约 96%。釉质由釉柱和极少量釉柱间质构成，两者的主要成分均为羟基磷灰石结晶，但结晶配布方向不同。釉柱呈六角棱柱状，由基部与牙本质交界处向牙冠表面呈放射状紧密排列。由于釉柱走向不一，造成纵横不同断面而呈现出明暗相间纹线，称施雷格（Schoreger）线。

牙骨质 组成及结构与骨组织相似，但牙颈和根尖的牙骨质内无骨细胞。

牙髓 为疏松结缔组织。血管、淋巴管及神经纤维经牙根孔进入牙髓。靠近牙本质处有一层排列整齐的成牙骨质细胞。感觉神经末梢包绕成牙骨质细胞，部分末梢进入牙小管内。

牙周膜 位于牙根与牙槽骨之间，为致密结缔组织。胶原纤维形成粗大的纤维束，一端伸入牙槽骨，另一端斜向内下方，埋入牙骨质，将两者牢固地连接。牙周膜中也有血管、淋巴管和神经。老年人的牙周膜常萎缩，引起牙齿松动或脱落。

牙龈 是包绕牙颈的粘膜组织，由上皮、固有层和粘膜下层组成。上皮是轻度角化的复层扁平上皮。上皮细胞能不断更新、再生。固有层是致密结缔组织，含有丰富的血管。粘膜下层中有胶原纤维束与牙槽骨及牙周膜相连。老年人的牙龈常萎缩，从而使牙颈或牙根外露。

舌

舌（tongue）位于口腔底，表面覆盖粘膜，具有协助咀嚼、吞咽食物、感受味觉的功能，也是辅助发音的器官。

舌的结构 舌分上、下两面。上面隆起称舌背，舌背后有人字形的界沟将舌分前 2/3 的舌尖和舌体，后 1/3 的舌根，舌根面向口咽部。界沟尖端的小凹称舌盲孔，是胚胎时期甲状舌管的遗迹。舌的粘膜以界沟分为前部的口部粘膜和后部的咽部粘膜，两者的结构与神经支配等各不相同。

舌是由胚胎头端近咽底部的鳃弓向口腔隆起、突出而形成。舌体由下颌隆起发生的 3 个隆起——一对侧舌隆起和一个奇结节融合、生长而成；舌根则由咽底部形成的隆起——联合突发育而成，舌体、舌根的愈合线为"V"形界沟。所以，舌根的上皮源自内胚层，而舌内结缔组织、血管和舌肌等均由中胚层分化而来。

舌粘膜　舌表面为粘膜，由复层扁平上皮及固有层组成，粘膜下方的舌肌为纵、横、垂直走向的骨骼肌。粘膜与舌肌连接较紧，不易移动。

舌根部粘膜固有层内有许多淋巴小结，构成了舌扁桃体。舌背部粘膜形成许多突起面称为舌乳头。

舌乳头　由上皮及固有层构成，按其形态、结构的差异可分为丝状乳头、菌状乳头、轮廓乳头和叶状乳头。

（1）丝状乳头：数目最多，形似圆锥，遍布于舌背各处。上皮浅层细胞常有角化，并不断脱落，与唾液和食物残渣等共同形成舌苔。

（2）菌状乳头：数目较少，多位于舌尖及舌缘，呈蘑菇状。上皮不角化，顶部上皮内有时可见味蕾，固有层内含丰富的毛细血管。

（3）轮廓乳头：约有十数个，位于界沟前方，形体较大，顶端平坦，周围的粘膜凹陷形成环沟，沟底有浆液性味腺导管的开口，沟两侧的上皮内有较多味蕾，表面上皮不角化，固有层内含丰富的毛细血管。

（4）叶状乳头：位于舌体后部两侧缘，形如叶片。人的叶状乳头已趋退化，但某些动物如兔等则很发达。乳头之间有沟，沟两侧上皮内有丰富的味蕾。

味蕾　是味觉感受器，主要位于轮廓乳头、菌状乳头和叶状乳头的上皮内，少数分布于软腭、会厌及咽部等粘膜上皮。味蕾是由 20—30 个细胞组成的卵圆形小体，底部附于基膜，顶部较细，顶端有一小孔，称味孔。组成味蕾的细胞主要有三种：①味细胞：为 H－E 染色较浅的梭形细胞，其基部与味觉神经末梢形成突触，顶部有细长突起，称味毛。味毛伸入味孔。② 支持细胞：为 H－E 染色稍深的梭形细胞，位于味蕾周边及味细胞之间，对味细胞起支持和保护作用。③基细胞：为位于味蕾基底部的小型细胞，可能是干细胞。成人的舌约有味蕾 2 000－3 000 个，不同部位的味蕾对不同味觉感受的敏锐度有差异，如舌尖主要感受甜和咸觉，舌侧面主要感受酸觉，而轮廓乳头区主要

感受苦觉。

舌肌　为骨骼肌，被一纤维性舌中隔分为左右两半，每侧舌肌又分为舌内肌和舌外肌。舌内肌起止均在舌内，收缩时可改变舌的形状，根据位置和肌纤维的走向，可分为上纵肌、下纵肌、舌横肌和舌垂直肌。舌外肌起于舌外止于舌内，收缩时可改变舌的位置，有颏舌肌、舌骨舌肌和茎突舌肌三对。

舌的血供　舌的动脉由舌动脉和咽升动脉供应。舌的静脉先汇合成较大的静脉（位于舌下的粘膜深面），而后汇入舌静脉。

舌的神经支配　支配舌肌的神经是舌下神经，司前2/3粘膜的一般感觉来自舌神经，味觉来自面神经的鼓索，司后1/3粘膜的一般感觉来自迷走神经，味觉来自舌咽神经和迷走神经的分支。

唾液腺

分泌唾液的腺体称为唾液腺（salivary gland）。口腔内有小唾液腺如唇腺、颊腺和舌腺等，也有大唾液腺，如腮腺、下颌下腺和舌下腺，它们均以导管开口于口腔，分泌唾液。

唾液腺的结构　唾液腺属复管泡状腺，由分支的导管及末端腺泡组成腺的实质，被膜的结缔组织伸入腺内，将腺实质分成许多小叶，导管、血管和神经等走行于小叶间结缔组织内。

腺泡　为腺的分泌部，是由单层立方或锥形腺细胞组成的泡状或管泡状结构。腺细胞与基膜之间有肌上皮细胞，其细胞的突起包围腺泡，收缩时，协助腺泡排出分泌物。根据腺细胞种类和分泌物性质，腺泡可分为浆液性、粘液性和混合性三种类型。

（1）浆液性腺泡：由浆液性腺细胞组成。在H-E染色切片中，胞质着色深，核圆形，位于基部，基部胞质嗜碱性较强，电镜下可见此处有较多粗面内质网和核糖体，为合成蛋白质的部位。顶部胞质内有分泌颗粒，分泌物较稀薄，含淀粉酶和少量粘液。

（2）粘液性腺泡：由粘液性腺细胞组成。在H-E染色切片中，胞质着色浅，核多为扁圆形，位于细胞底部。电镜下可见顶部胞质内有粗大的粘原颗粒，分泌物较粘稠，主要为粘液。

（3）混合性腺泡：由浆液性腺细胞和粘液性腺细胞共同组成。常见的是腺泡大部由粘液性腺细胞围成，仅底部或末端附有少数浆液性腺细胞，在切片中呈半月形分布，故称“半月”。

导管　是腺的排泄部，末端与腺泡相连。依据部位、管径和结构的差异，可将导管分为闰管、分泌管、小叶间导管和总导管。

（1）闰管：是与腺泡直接连通的部分，管径细，管壁为单层扁平或单层立方上皮。

（2）分泌管：又称纹状管，与闰管相延续。管径较粗，管壁为单层高柱状上皮，核位于细胞中央或偏上部，胞质嗜酸性。细胞基部可见纵纹，电镜下见为基底面质膜向内凹陷形成的质膜内褶及其间纵行排列的线粒体所构成。质膜内褶的形成大大增加了基部表面积，便于细胞与血液间进行水和电解质的转运。腺泡分泌物经分泌管时，上皮细胞可主动吸收分泌物中的Na^+入血，排K^+入管腔，还可排运水，故可调节唾液中的电解质含量和唾液量。以上生理过程是在肾上腺皮质分泌的醛固酮等激素的调节下进行的。

（3）小叶间导管和总导管：小叶间导管由分泌管汇合而成，走行于小叶间结缔组织内，其上皮多为假复层柱状，管径较粗。小叶间导管逐级汇合，形成一条或数条总导管，开口于口腔内，其上皮也逐渐由假复层柱状过渡为复层扁平上皮。

大唾液腺　有腮腺、颌下腺和舌下腺。

腮腺　属于管泡状浆液腺，由纯浆液性腺泡组成，闰管较长，有分泌管。腮腺重15—30g，位于外耳门前下方，呈不规则的三角楔形，可分浅、深两部。浅部位于咬肌后部表面，深部伸向内侧，位于下颌后窝，腮腺的被囊发出间隔伸入腺质内，将其隔成许多小叶。腮腺内有面神经的分支，颞浅静脉和上颌静脉汇合成的下颌后静脉，和颈外动脉分支的颞浅动脉和上颌动脉。腮腺表面和腺质内还有腮腺淋巴结，副交感神经经舌咽神经的岩浅小神经到耳神经节换神经元后至腮腺。腮腺导管自腺前缘上方发出，约在颧弓下方一横指处越过咬肌表面，至咬肌前缘处转弯向内侧，穿过颊肌开口于平对上颌第二磨牙牙冠的粘膜处。腮腺分泌物占唾液的25%，内含粘液较少，含淀粉酶较多。

颌下腺　略呈卵圆形，为混合腺，大多为浆液性腺泡，少数为混合性或粘液性腺泡，闰管短，分泌管长。颌下腺位于下颌下三角内，可分为浅、深两部。它们在下颌骨和舌骨舌肌之间，在下颌舌骨肌后缘处相接。下颌下腺管自腺内侧面发出，沿口底粘膜深面前行开口于舌下阜。副交感神经来自面神经的鼓索，至下颌下神经节换元后分布于腺体。颌下腺分泌物占唾液的70%，内含粘液和少量淀粉酶。

舌下腺　较小，呈扁长杏核状，为混合腺，以粘液性和混合性腺泡为主，腺泡数目较多，无闰管，分泌管也较短。位于口底舌下襞的深面。排泄管有两种，其大管常与下颌下腺管汇合或单独开口于舌下阜，尚有8—20条小管自腺上缘发出，直接开口于舌下襞表面，副交感神经来自面神经的鼓索，至下颌下神经节换元后分布于腺体。舌下腺分泌物占唾液5%，内以粘液为主。

小唾液腺　其中唇腺属混合性腺，粘液性腺泡较多，腺泡直接连于分泌管上；颊腺也为混合腺，主要为粘液性腺泡；舌腭腺为纯粘液性腺。舌腺又分舌前腺

和味腺，舌前腺前部有分泌管及浆液性腺泡，后部为混合性腺泡；味腺开口于轮廓乳头沟内，为浆液性腺泡，导管不发达。

唾液

唾液(saliva)是由口腔内的三对大唾液腺：腮腺、颌下腺和舌下腺以及无数散在的小唾液腺所分泌的混合液(见“唾液腺”条)，属口腔内消化液。每日的分泌量大约1 500ml。唾液分泌量和成分可因食物性质而不同，例如干燥食物或酸性食物可引起较多的唾液分泌。人若长期进食多量糖类食物，可使唾液中的淀粉酶浓度增高。

唾液的性质和成分 唾液为无色、无味，近于中性(pH约为7.0)的低渗液体。唾液中水分约占99%，有机物主要有唾液淀粉酶、蛋白聚糖、尿素、尿酸、氨基酸等。无机物有钠、钾、钙、氯、氨等。还有少量气体如二氧化碳、氧、氮等。唾液中的蛋白聚糖几乎全由粘液细胞所分泌，使唾液具有粘稠性质，浆液细胞分泌稀薄的唾液，几乎不含蛋白聚糖，但所含唾液淀粉酶4倍于粘液腺分泌液。

唾液中电解质成分随分泌率的变化而有改变，Na^+、Cl^-和HCO_3^-的浓度随唾液分泌量的增加而增加，但K^+的浓度却随其分泌量增加而降低。这是因为腺泡细胞最初的分泌液中K^+和HCO_3^-的浓度高于血浆，此为主动转运的结果。当分泌液流经导管排出时，Na^+、Cl^-和HCO_3^-被重吸收，K^+被分泌。当腺体分泌增加，流速加大时，以上离子几乎均没有可能被重吸收和分泌。醛固酮能增加唾液中钾的浓度及降低钠的浓度。艾迪生(Addison)病患者因醛固酮分泌减少，其唾液含有较高的Na^+/K^+比率。

唾液的淀粉酶为α淀粉酶，属多糖内切酶，专一催化淀粉内部的α-1,4-葡萄糖苷键水解，而不能催化α-1,6-葡萄糖苷键或末端的α-1,4-葡萄糖苷键。淀粉在唾液α淀粉酶的作用下，水解成为麦芽糖、麦芽三糖及α糊精。唾液中α淀粉酶受氯离子激活，其最适pH为6.0—6.8。因食物在口腔中停留的时间很短，因此唾液淀粉酶的消化作用是有限的，但是当食团进入胃部后，食团内的唾液淀粉酶在尚未接触胃酸时，它仍可继续发挥作用。

唾液的功能 唾液有很多重要的功能，它湿润口腔和润滑食物而有利于吞咽；保持口腔湿润而便利说话；唾液又为微小颗粒的溶剂而刺激味蕾；唾液有抗菌作用，以保持口腔和牙齿的清洁。唾液分泌缺乏(口腔干燥)的病人龋齿发生率比正常人高。唾液内的缓冲剂维持口腔液pH在7.0左右，在此pH下，唾液内钙呈饱和，因而牙齿的钙不会丢失。当口腔液的pH偏酸时，牙齿中的钙会丢失。唾液中含有淀粉酶可使淀粉分解。唾液还有排泄作用，体内的许多有机物、无机物、药物及一些病毒，如碘化钾、铅、汞以及狂犬病病毒等都可经唾液腺排泄，例如汞中毒患者在牙龈上出现棕色线，铅中毒患者出现蓝色线，就是汞和铅随唾液排出而沉积的结果。唾液进入胃内不仅可中和胃酸，而且其粘蛋白在胃酸作用下沉淀附着于胃粘膜上，形成一层粘液屏障，保护胃粘膜而具有抗胃酸腐蚀作用。

唾液分泌的调节 成年人的唾液分泌通常有条件反射和非条件反射两种反射。进食时，食物的形状、颜色、气味以及进食的环境，都能形成条件反射，引起唾液分泌。口腔内食物的机械性刺激可引起唾液反射性分泌，为非条件反射性分泌。食物刺激口腔内感受器，冲动经传入神经(第Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ对脑神经)到达中枢。唾液分泌的中枢为延髓的上涎核和下涎核，其高级中枢分布在下丘脑和大脑皮质等处。中枢发出的冲动经传出神经引起唾液分泌。支配唾液腺的传出神经有副交感神经(第Ⅶ、Ⅸ对脑神经)和交感神经(从胸部脊髓发出)，以前者作用为主。副交感神经兴奋引起大量含有机成分的水样唾液的分泌，同时腺体血管扩张。血管扩张是由于局部释放了激肽。副交感神经通过释放乙酰胆碱作用于腺体，故阿托品和其他胆碱能阻断剂能减少唾液分泌而有口干产生。刺激支配腺体的交感神经引起血管收缩，在人类，可引起颌下腺分泌少量富有有机物质的唾液，而对腮腺则无影响。

唾液分泌障碍

流涎症(唾液分泌过多) 见于：①妇女妊娠中毒时常有大量唾液分泌。②呼吸困难或窒息时，二氧化碳对唾液分泌中枢的刺激，可引起唾液分泌过多。③大脑底部或脑干部位的损伤累及支配颌下腺脑神经时，可发生“麻痹性”唾液分泌过多。④汞盐、烟碱、匹鲁卡品(毛果芸香碱)和氨中毒等时，流涎过多是典型症状之一，又可称为湿性综合征，其特征是唾液、泪液和汗液分泌过多。

口干症(唾液分泌过少或缺乏) 见于：①唾液腺炎症和口腔炎时，可引起唾液分泌过少。②唾液腺导管内有结石存在可使唾液分泌排出受阻。③贫血、饥饿、严重传染病时发热和肉毒杆菌中毒时都可发生唾液分泌过少。④干燥综合征(Sjögren syndrome)系一种自身免疫性疾病，首先累及唾液腺及泪腺，唾液腺呈肿胀，唾液分泌减少，口腔干燥。⑤阿托品和东莨菪碱中毒时，唾液分泌减少引起口干症。

咀嚼

咀嚼(mastication) 是上下颌与牙齿间的磨碎动作，此由下颌关节及咀嚼肌来完成，舌、唇、颊肌及口腔底和腭协同参加。咀嚼作用是将食物切割和磨碎成小块，为随后各种酶的消化增加接触和作用面积，并使食

物与唾液充分混合形成食团,为吞咽作好准备。

咀嚼可帮助品尝食物及促进食欲,它还可加强食物对口腔的刺激,通过反射作用促进消化系统的消化功能,如唾液、胃液、胰液、胆汁和胰岛素的分泌增加以及蠕动加快等,为食物的下一步消化作准备。

咀嚼的动力是咀嚼肌的收缩。咀嚼肌有咬肌、颞肌、翼内肌和翼外肌,它们的收缩可使下颌作向上、向下、向左、向右及向前方运动,使上牙列和下牙列相互接触,下颌的侧向运动和磨牙使食物磨碎,下颌的前伸运动和上下颌切牙的闭口运动有切割作用,下颌的开闭运动和前磨牙有捣碎作用。舌、唇和颊肌的活动可使食物反覆送至上下牙列之间,下颌关节对咀嚼压力起支持作用。

咀嚼肌属骨骼肌,咀嚼运动部分是随意运动,部分是协调性的反射动作,受口腔感受器和咀嚼肌内的本体感受器传来的冲动所制约。

引起咀嚼功能障碍的原因有:①口腔和颜面部软组织创伤。②炎症:口腔炎、牙龈炎和舌炎等。③中枢性麻痹和咀嚼肌支配神经的损伤。④外伤性下颌骨骨折和错位。⑤颞下颌关节脱位、关节的炎症或强直等。以上病变都可导致咀嚼困难。

咽

咽(pharynx)是消化和呼吸的共同通道,呈前后略扁的漏斗形,位于颈部脊柱的前方,其上方起自颅底,有疏松结缔组织与椎前筋膜相隔;前壁不完整,其前方分别与鼻腔、口腔、喉腔相通。

咽的分部 根据其延续部位可分为鼻咽部、口咽部和喉咽部三部分。

鼻咽部 为鼻腔向后方的直接延续,其下界为软腭。鼻咽部的两侧壁,各有一咽鼓管咽口,该口的后上方围以咽鼓管圆枕,圆枕后方的纵行深窝为咽隐窝,是鼻咽癌好发部位。咽的后壁上部有成堆的淋巴组织,称咽扁桃体。咽扁桃体、咽鼓管扁桃体、腭扁桃体和舌扁桃体共同围成淋巴组织环,具有防御作用。鼻咽部可由鼻硬结杆菌引起慢性进行性传染性肉芽肿炎。恶性肿瘤有鼻咽癌,起源于柱状上皮和鳞状上皮。

口咽部 介于软腭与会厌上缘平面之间。向前经咽峡与口腔相通,口咽部侧壁有舌腭弓和咽腭弓,两弓之间有腭扁桃体,在咽峡平面以下,其前壁为舌根,它借舌会厌正中襞及舌会厌外侧襞与后方的会厌相连,此三襞之间形成两浅凹,称会厌谷,有时异物可落入谷内。口咽部常见扁桃体炎、咽粘膜慢性溃疡。良性肿瘤有乳头状瘤,恶性肿瘤有扁桃纤癌及咽癌。

喉咽部 位于会厌上缘平面至环状软骨下缘平面之间,其前壁为喉口和喉的后面。在喉口的两侧各有一个梨状隐窝,常为异物存留之处。

咽壁构造 咽是由前肠头端衍生而来。各部位结构可分为四层,即粘膜、粘膜下层、肌层和外膜层。

粘膜 由上皮及固有层组成,无粘膜肌层。口咽及喉咽表面覆以未角化的复层扁平上皮,鼻咽主要是假复层纤毛柱状上皮。固有层的结缔组织内有淋巴组织及混合腺或粘液腺,固有层深部弹性纤维较多。

粘膜下层 为薄层疏松结缔组织,与固有层分界不清,内含粘液腺。

肌层 由内纵行及外斜行骨骼肌组成。

外膜 为富于血管及神经的结缔组织。

食管

食管(oesophagus) 是连接咽与胃的通道,为前后扁的肌性管道,全长约 25cm,是消化管各段中最狭窄的部分,它的功能是将口腔内的食物运送到胃。

食管的发生 食管起源于胚胎原肠的前肠,起初很短,随颈部的伸长和心肺下降而逐渐增长。在发育过程中,食管上皮细胞增生,由单层变为复层,并一度使管腔闭锁,以后随部分上皮细胞退化吸收而使管腔重现。若增生的上皮不再变薄,或甚而融合形成隔膜,则可能造成先天性食管狭窄或闭锁畸形。另外,胚胎第 4—5 周时,咽下方的前肠被气管食管隔分隔为前方的气管和后方的食管两部分。若分隔不完全,则可形成气管食管瘘畸形。食管发育异常中以食管闭锁为多见,其他发育异常还有巨食管(食管弛缓症)及食管囊肿等。

食管的解剖 食管的上端在第 6 颈椎下缘平面续于咽,下端经贲门与胃连接,依其行程可分颈部、胸部和腹部三段。颈部:自始端至胸骨颈静脉切迹平面,长约 5cm。前方贴近气管后壁,后方邻第 7 颈椎与第 1、2 胸椎体。胸部:自颈静脉切迹平面至食管裂孔,长约 18—20cm,进入胸腔后首先行于气管与脊柱之间,但稍偏左,后沿脊柱前方下行,转向左前,斜至胸主动脉前方,然后穿过膈肌。腹部:最短,仅长 1—2cm,自食管裂孔至贲门,其前方邻近肝左叶。食管的全长主要有 3 个狭窄,第一狭窄是食管入口处,距切牙约 15cm;第二狭窄在被左支气管跨越处,约平胸骨角平面,距切牙约 24cm;第三狭窄在穿过膈肌处,距切牙约 40cm。这些狭窄是异物容易滞留的部位,也是肿瘤的好发部位。

食管的动脉供应主要来自食管动脉、支气管动脉和肋间动脉、胃左动脉等,食管动脉沿食管长轴分升支和降支且互相吻合;在食管表面、肌层之间及粘膜下层都有动脉网,三者之间有吻合。食管静脉成丛,一端经奇静脉汇入上腔静脉,下端经胃冠状静脉汇入门静脉,门脉高压时,其血液可通过胃冠状大静脉的侧副循环而至食管静脉丛,形成粘膜下静脉曲张;严重时,血管破裂可引起大出血而呕血。食管的神经支配来自左、

右迷走神经和交感神经。

食管的组织结构 食管壁的组织结构由粘膜、粘膜下层、肌层和外膜组成，腔面有纵行皱襞，食物通过时皱襞消失。

粘膜 上皮为未角化的复层扁平上皮，能耐受食物的摩擦。在近胃贲门处，复层扁平上皮骤然转变成单层柱状上皮。固有层内腺体很少，而仅在食管上、下两端的固有层内有少量粘液腺，分泌粘液。粘膜肌层较发达，主要由纵行平滑肌组成。

粘膜下层 为疏松结缔组织，内含粘液性和混合性的食管腺，分泌物经导管排入管腔。

肌层 食管的上 1/4 段为骨骼肌，下 1/3 段为平滑肌，中段则由骨骼肌和平滑肌混合组成。肌纤维近管腔面呈环行排列，外面呈纵行排列。食管起端及末端的内环肌增厚分别形成上、下括约肌。

外膜 是由结缔组织构成的纤维膜。

吞咽

吞咽(swallowing)是指在口腔内经咀嚼而形成的食团由口腔经咽、食管而输送入胃的一系列复杂的反射性动作，是一个连续的按顺序发生的运动过程。

吞咽反射的反射弧为口、腭、咽、食管粘膜的感受器感受食物刺激后，冲动经三叉、舌咽和迷走神经传入延髓的孤束核和疑核内整合，传出冲动经第Ⅴ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ对脑神经传至舌、咽、喉及食管肌肉，使其产生吞咽的活动。

吞咽过程 按食团经过的部位，可将吞咽分为三期。

第一期：由口腔到咽。是在来自大脑皮质的冲动影响下开始的随意动作。此期主要靠舌的运动，也靠口腔内其他肌肉的协助，将口腔内容物形成食团聚集于舌面上，然后向后推送入咽部。

第二期：由咽到食管上端。食团到达咽部刺激广软腭部感受器，反射性引起咽肌不随意收缩波，其结果使软腭上升，咽后壁向前突出，封闭鼻咽通路；声带内收，喉口升高导致向前紧贴会厌，封闭咽与气管的通路，声门关闭，呼吸暂时停止。因为喉口前移，食管上口张开，食物就从咽被推入食管。

第三期：由食管到胃。在咽和食管交界处，在静息状态时有一约 3cm 肌张力很高的食管段，这段食管在吞咽时反射性地松弛，允许吞咽的食团进入食管体。它的舒缩对吞咽起括约作用，故称之为咽食管括约肌或上食管括约肌，其作用可防止吸气时空气进入食管，并防止食物从食管返流到咽的下部而被吸入呼吸道。食管肌在食团后形成一个环状收缩，称为收缩波。在食团前形成肌肉松弛称为舒张波，致使食团向前移动。当食团每向前移至一处，该处的食团前端的管壁便舒张，食团后端的管壁呈收缩，这样食团得以逐渐向前推进。这种食管肌有顺序地收缩和舒张，产生一种向前推动的波形运动，称为蠕动。食管的蠕动波约 4cm/s。食管和胃贲门交界处的肌肉不同于食管其他部分，具有紧张性活动，形成长约 4—6cm 的高压区，称此区为下食管括约肌或食管括约肌，因它起了类似生理括约肌的作用。吞咽时此区松弛，食物得以进入胃。此松弛可能系通过分泌的血管活性肠肽(VIP)的介导。食物进入胃后，刺激幽门部粘膜释放促胃液素，引起此括约肌的收缩。下食管括约肌在餐间的紧张性，使它经常处于闭合状态，因面可以预防胃内容物返流回食管。大剂量促胃液素可增加括约肌的紧张度，而促胰液素、缩胆囊肽和胰高血糖素可抑制促胃液素的效应。

从吞咽开始至食物达到胃贲门所需时间因人的体位和食物性状而异。直立位时，由于食物本身的重力作用，故所需时间较短。正常成人进食时，吞咽以很快的速度进行，而在不食时吞咽仍在继续，每日大约吞咽 600 次左右。

吞咽困难 是指食物从口腔至胃的运送过程中受到阻碍的一种症状。患者吞咽费力，自觉有梗阻感，严重时甚至不能咽下食物。

吞咽困难原因：口腔部、食管部或胃贲门部这些区域有疼痛性或阻塞性病变，吞咽肌与贲门括约肌有器质性病变，或支配吞咽动作的神经如舌咽神经、迷走神经受损害。吞咽困难的种类有以下 2 种：

(1) 口咽性吞咽困难：见于：①口咽炎、扁桃体周围脓肿和咽后壁脓肿。②神经肌肉障碍，如中枢性与外周神经病变和神经肌接头病变(重症肌无力、有机磷中毒等)。③梗阻性病变，如咽肿瘤、咽结核、颈椎骨关节病和内压性憩室等引起的外来压迫。

(2) 食管性吞咽困难：见于：①神经肌肉障碍，如食管贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛、返流性食管炎等。②机械性梗阻，如食管癌、食管良性狭窄(食管消化性溃疡和食管结核)。③食管异物。④外来压迫，如纵隔肿瘤、食管憩室、甲状腺肿大等。

胃

胃(stomach)是消化管中最膨大的部分，具有受纳食物、分泌胃液和消化食物的作用，此外还有内分泌功能。

胃的胚胎发育 胃最初为前肠胚胎尾部的一个梭形膨大，以腹、背系膜与体壁相连。胃在发育过程中，各部分生长速度不同，背侧缘生长较快，膨大形成胃大弯，腹侧缘生长慢，形成胃小弯，胃背系膜发育增长并向左侧膨出形成网膜囊和大网膜，胃大弯也随之转向左侧。胃小弯由腹侧转向右侧，乃使胃形成为成体的左上至右下的斜行方位。

胃的形态和分部 胃具有前、后壁和上、下缘，其上缘称胃小弯，凹向右上方；胃小弯上有一切迹，下缘较长，称胃大弯，凸向左下方。胃的入口称贲门，胃的出口称幽门，在此处可触知环形加厚的幽门括约肌；自贲门向左上方膨出的部分称胃底，胃的中央称胃体；近幽门的部分称幽门部。在幽门部大弯侧常有一浅沟称中间沟，此沟又将幽门部分为左、右两部，左部为幽门窦，右部为幽门管，幽门部和胃小弯附近是溃疡的好发部位。

胃的位置 胃在中等程度充盈时，大部分位于左季肋部；小部分位于上腹部。贲门位于第11胸椎体左侧，幽门则在第1腰椎左侧附近。胃的前壁、右侧与肝左叶靠近，左侧与膈相邻，并为左肋弓所遮掩。剑突以下部分的前壁可直接接触腹前壁。胃的后壁邻近左肾、左肾上腺、胰、脾等器官。胃底部靠近膈的左穹和脾。

胃的血供和神经支配 胃左动脉和胃右动脉沿胃小弯成弓，胃网膜左、右动脉沿胃大弯成弓，从弓发出小支至胃壁，此外，正在胃短动脉分支至胃底壁。胃的静脉先在粘膜下组织形成静脉丛，而后合并与同名动脉伴行，汇入门静脉系。胃受交感神经和迷走神经支配，迷走神经的前、后干在食管表面下行至胃，发出胃前支和胃后支，支配胃的相应部位。

胃壁的组织结构 由粘膜、粘膜下层、肌层及浆膜构成。

粘膜 胃空虚时，粘膜有许多纵行皱襞。粘膜上皮下陷，形成许多胃小凹，小凹底部与胃腺连续。粘膜由上皮、固有层和粘膜肌层组成。上皮为单层柱状，核呈椭圆形位于细胞基部。顶部胞质内充满粘原颗粒，PAS反应阳性。电镜下，顶部胞质内有电子密度较高的分泌颗粒。分泌物呈粘液状，排出后覆盖于细胞表面。上皮细胞经常脱落，由胃小凹底及胃腺颈部的未分化细胞不断增殖补充。上皮细胞之间有紧密连接，它与细胞表面粘液层共同构成胃粘膜屏障，可防止胃酸及胃蛋白酶对上皮细胞的侵蚀，也防止 H^+ 返流入血，防止 Na^+ 向胃腔内扩散，维持了胃粘膜面与浆膜面间的电位差。固有层内含较多网状纤维、结缔组织及一些分散的平滑肌纤维，同时，含有大量排列紧密的胃腺。根据结构、部位的不同，胃腺可分为胃底腺、贲门腺和幽门腺。①胃底腺：分布于胃底及胃体，为分支的管状腺。其上段为颈部，与胃小凹相连，中段较长，下段为底部。腺体主要由壁细胞、主细胞、颈粘液细胞和内分泌细胞组成。②贲门腺：分布于近贲门处宽5—30mm的狭窄区域，为分支管状腺，由粘液细胞组成，有时可见少量壁细胞。③幽门腺：分布于幽门部附近，为分支较多而弯曲的管状腺，主要由粘液细胞组成。腺细胞分泌的粘液与颈粘液细胞相似。幽门腺也有较多的内分泌细胞。

胃腺的各种细胞各有其特殊的形态与功能，分别介绍如下：

(1) 壁细胞：又称盐酸细胞，主要分布在胃底腺的体部与颈部。壁细胞体积较大，呈圆锥或三角形，细胞核圆形居中，有的为双核，胞质嗜酸，在H－E染色中呈鲜红色。电镜下可见壁细胞游离面的胞膜向胞质内深陷，形成迂曲分支的小管，称细胞内分泌小管。小管腔面有多量微绒毛。胞质内还有许多滑面内质网样结构，称小管泡系，分泌小管和小管泡系这两种结构有可能互相转化。壁细胞分泌的盐酸能激活胃蛋白酶原使之成胃蛋白酶，刺激胃肠某些内分泌细胞及胰腺的分泌。此外，胃酸还有一定的杀菌作用。人的壁细胞还能分泌一种糖蛋白，称为内因子。内因子是一种糖蛋白，分子量约60 000，在胃腔内与维生素 B_{12} 结合成复合物，使维生素 B_{12} 在肠道转运过程中不致被水解酶破坏，并能促进回肠粘膜吸收维生素 B_{12} 入血，如内因子缺乏，可导致维生素 B_{12} 吸收障碍而引起恶性贫血。

(2) 主细胞：或称胃酶细胞，数量较多，主要分布在胃底腺的体部及底部。主细胞呈柱状，核呈圆形，位于细胞基部。胞质基部嗜碱性，顶部充满酶原颗粒。电镜下，可见核周围胞质内有大量的粗面内质网，核上方有发达的高尔基复合体及多量的酶原颗粒。主细胞分泌胃蛋白酶原，在胃腔内经盐酸激活成胃蛋白酶。婴儿胃液pH较高，胃蛋白酶有凝乳作用，使乳汁凝固。

(3) 颈粘液细胞：主要分布在胃底腺颈部，常位于壁细胞之间。核扁平，居细胞底部，核上方充满PAS反应阳性的粘原颗粒，分泌含酸性粘多糖的粘液。

(4) 内分泌细胞：多呈不规则形，散在分布于胃腺细胞之间。H－E染色不易辨认，用嗜铬反应或浸银法能见细胞基底部含许多颗粒。胃的内分泌细胞有分泌促胃液素的G细胞，分泌5－羟色胺、P物质等的EC细胞、分泌组胺的ECL细胞和分泌生长抑素的D细胞等。

粘膜肌层 由内环行、外纵行两层平滑肌组成。内环肌的一部分肌纤维伸入固有层腺体间，它的收缩有助于腺分泌物的排出。

胃粘膜病变易致急、慢性胃炎和溃疡病，胃溃疡有消化性胃溃疡和应激性胃溃疡。消化性胃溃疡发生与幽门弯曲菌感染、慢性胃炎有关，应激性胃溃疡发生与应激反应时胃粘膜屏障功能降低有关。胃癌是常见恶性肿瘤之一，为上皮性恶性肿瘤，大部分为腺癌，少数为鳞癌和未分化癌。

粘膜下层 由疏松结缔组织组成，内含较大的血管、淋巴管及神经。

肌层 胃壁肌层较厚，一般由内斜行、中环行及外纵行三层平滑肌构成。环行肌在贲门部和幽门部增厚，分别形成贲门括约肌和幽门括约肌。环形肌、纵行

肌之间有肌间神经丛。

浆膜　位于最外层，由薄层疏松结缔组织和覆盖于表面的间皮组成，表面光滑，有利于胃的活动。

胃液

胃液(gastric juice)是由胃的三种外分泌腺和胃粘膜上皮细胞的分泌物构成的。纯净的胃液是一种无色而呈酸性反应的液体，pH 为 0.9—1.5。正常人每日分泌量为 1.5—2.5L。

胃液的成分和作用　胃液成分有无机物和有机物两大类。前者以 H^+、Na^+、Cl^-、K^+ 为主；后者有消化酶、蛋白聚糖、内因子等。电解质成分与分泌速率有关。分泌速率快时，胃液内[H^+]升高，[Na^+]下降，[Cl^-]及[K^+]则在相当大的范围内增加不多，如胃液以很快速率分泌时，其成分与等张的稀盐酸溶液相近。

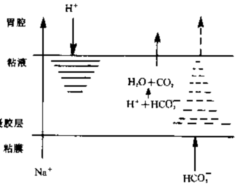
盐酸　胃液中的盐酸亦称胃酸，有游离酸和结合酸两种形式，前者约 110—135mmol/L，后者系与蛋白结合而成盐酸蛋白盐，两者合称总酸，约 125—165mmol/L。胃酸的量亦有两种表示方式，一是总酸排出量，正常人空腹时约 0.5mmol/L，男性略高于女性，用组胺刺激时，胃酸排出量最高可达 20mmol/h，称最大酸排出量。二是用临床单位表示，临床单位为中和每 100ml 胃液所用的 100mmol/L 氢氧化钠毫升数，1 临床单位即相当于 1.0mmol/L。胃酸是由壁细胞分泌，其中 H^+ 的最大浓度可达 150mmol/L，比血液高三、四百万倍，因此壁细胞分泌 H^+ 是逆巨大的浓度梯度差进行的，为耗能过程。H^+ 的来源为壁细胞内氧化代谢所产生的水，水解离产生 H^+ 和 OH^-，H^+ 凭借存在于细胞内小管膜上氢泵的作用，主动地转入小管内。合成 HCl 所需要的 Cl^- 来自血浆，它一部分是顺浓度差弥散入细胞内，一部分则依靠载体转运。Cl^- 进入细胞后，通过细胞内小管膜上的氢泵逆浓度差与电位差被排入管内，亦属主动转运，需要消耗能量。据测定，每分泌 1L 胃液，至少需耗能 6.41J。H^+ 和 Cl^- 的分泌一般是耦联的，H^+ 和 Cl^- 在小管内形成 HCl，随后进入腺腔。在细胞内含有丰富的碳酸酐酶，在它的催化下，由细胞代谢产生的和由血浆中摄取的 CO_2 可迅速地水合而形成 H_2CO_3。H_2CO_3 又解离为 H^+ 和 HCO_3^-，这样，在 H^+ 分泌以后产生的 OH^- 便和碳酸中的 H^+ 结合而被中和，壁细胞内将不会因为 OH^- 的蓄积而使 pH 升高。由碳酸产生的 HCO_3^- 则被分泌入血液，这可能是食物消化期间，与大量胃酸分泌的同时，出现血和尿中 pH 升高的"餐后碱潮"的原因。胃内盐酸的作用可归纳为：①能激活胃蛋白酶原，并提供胃蛋白酶活动所需要的酸性环境。②进入小肠后，可以引起促胰液素的释放，从而促进胰液、胆汁和小肠液的分泌。③有助于小肠对铁和钙的吸收。④杀死随食物进入胃内的细菌。但若盐酸分泌过多，会对胃和十二指肠粘膜有侵蚀作用，可引起溃疡病。

胃蛋白酶原　胃蛋白酶原(pepsinogen)由主细胞合成，并以无活性的酶原颗粒形式贮存在细胞内，其生成过多即可通过负反馈而使其合成减少。胃蛋白酶原在胃酸作用下转变为具有活性的胃蛋白酶(pepsin)。已激活的胃蛋白酶对胃蛋白酶原也有激活作用。胃蛋白酶在 pH 为 2 时能水解蛋白质，它作用于蛋白质及多肽分子中含丙氨酸或酪氨酸的肽键而产生际或胨。胃蛋白酶只有在酸性较强的环境中才能发挥作用，最适 pH 为 2，随着 pH 升高，它的活性即降低；当 pH 升至 6 以上时，此酶即发生不可逆的变化。近年来研究指出，胃蛋白酶原可分两型：Ⅰ型仅存于胃底和胃体部，它含有 5 种快速移行蛋白；Ⅱ型存在于全胃及十二指肠，它含 2 种慢速移行蛋白。两种类型的胃蛋白酶原均存在于血浆中，Ⅰ型与胃酸排出量有密切相关。有人认为血液中Ⅰ型过高，可能是发生十二指肠溃疡的遗传性标志。

除水解蛋白的酶以外，胃液中还有其他各种酶，但量均较少，其中有明胶酶，其溶解明胶的作用约为胃蛋白酶的 400 倍，由主细胞分泌。脂肪酶主要是分解三丁酰甘油酯，最适 pH 为 4.5，pH 低于 2.5 时失活，在脂肪消化中意义不大。

粘液　胃液中的粘液有两种，一种是不溶性粘液，呈胶冻状，肉眼可见，故又称可见粘液，粘稠度约为水的 30—260 倍。粘液的厚度随胃的不同部位而异，在人约 1—1.5mm。不溶性粘液系由胃表面上皮粘液细胞持续地分泌。刺激迷走神经、局部机械刺激、化学刺激(如乙醇)引起酸分泌增加时，粘液分泌亦增加；另一种是可溶性粘液，系由贲门腺、泌酸腺区的粘液细胞及幽门腺所分泌。可溶性粘液含胃液的一个成分——腺性蛋白聚糖，空腹时无此种粘液分泌；迷走神经兴奋时此种粘液的分泌亦增加。在正常人，粘液覆盖在胃粘膜的表面，形成一个厚约 500μm 的凝胶层，它具有润滑作用，可减少粗糙食物对胃粘膜的机械损伤。近年来的研究认为，粘液与胃粘膜分泌的 HCO_3^- 一起，构成了"粘液-碳酸氢盐屏障"，它对于保护胃粘膜很重要。该屏障的主要作用在于：当胃腔内的 H^+ 向胃壁扩散时，它通过凝胶层的速度比其通过水层要慢得多，H^+ 与由上皮细胞分泌的 HCO_3^- 在粘液层中相遇，发生表面中和作用(图)，使粘液层内 pH 出现梯度，即腔侧的 pH 较低，而靠近上皮细胞侧的 pH 较高。胃粘膜表面处于中性或偏碱状态，有效地防止了胃酸和胃蛋白酶对粘膜的侵蚀。

内因子　内因子是一种糖蛋白，分子量约 60 000。一分子的内因子可与一分子的维生素 B_{12} 结合而形成复合物。内因子的作用一方面是保护维生素 B_{12} 在肠道的转运过程中不被消化酶所水解；另一方面是有助



胃粘液－碳酸氢盐的屏障作用

子使维生素 B_{12}吸附在回肠粘膜细胞纹状缘上的特殊受体上(此作用需 Ca^{2+}参加),故有促进维生素 B_{12}吸收的作用。但内因子本身不被吸收。内因子的细胞来源因动物而异,在人为壁细胞。内因子是连续分泌的,基础分泌量远超过供维生素 B_{12}吸收的需要量。迷走神经、组胺、促胃液素、胰岛素均可促进内因子的释放。缺乏内因子时,维生素 B_{12}亦可被吸收,但此时需大剂量维生素 B_{12},且吸收的百分率亦很少。

胃液分泌的调节　胃液分泌受多种因素影响,分泌呈兴奋性或抑制性。进餐是胃液分泌的自然刺激物,它通过神经和体液因素调节胃液的分泌。引起胃液分泌的内源性物质,主要有三种:①乙酰胆碱:大部分支配胃的副交感神经(迷走神经)节后纤维末梢释放乙酰胆碱,它直接作用于壁细胞,引起盐酸分泌,这种作用可被胆碱能受体阻断剂如阿托品所阻断。②促胃液素:由胃窦和十二指肠粘膜中的 G 细胞合成和释放,属激素,通过血液循环作用于壁细胞刺激其分泌。③组胺:胃的泌酸区粘膜内含有大量组胺,在正常情况下,胃粘膜恒定地释放少量组胺,通过局部弥散到邻近的壁细胞,作用于壁细胞上的组胺Ⅱ型(H_2)受体。西咪替丁(甲氰咪胍)可阻断组胺与壁细胞的结合,从而减少胃酸分泌。组胺不仅本身具有很强的刺激胃酸分泌作用,还有提高壁细胞对乙酰胆碱或促胃液素的敏感性,增加壁细胞对后两者的反应。以上三种内源性刺激物除具有独立作用外,三者又有协同作用。

消化期的胃液分泌　通常把胃液分泌分为空腹时基础分泌和进食后的分泌。正常人在空腹时(通常在食后十几小时),胃腺不分泌酸性胃液,但有时也观察到酸性胃液分泌,这可能与条件反射性胃液分泌、胃中存留食物残渣、吞咽唾液以及十二指肠内容物倒流入胃等因素的刺激有关。进食后的胃液分泌是由食物引起的,一般按感受刺激部位的先后分成三个时期:头期、胃期和肠期。但这三个时期在发生上绝大部分是互相重叠的,不是相继的;而且在分泌机制上也是相似的。因此,这三个时期是一个统一的不能机械分割的过程。

(1) 头期:这一期的胃液分泌是由进食动作作用于头部感受器,通过迷走神经的传出冲动而实现的。控制迷走冲动的确切中枢部位尚未确定。伴随着进食而发生的头期的刺激来自视觉、味觉、嗅觉,以及咀嚼和吞咽可口的食物。近年来的研究表明,头期的胃液分泌并不是纯神经反射性的,也有体液因素的参与。迷走神经在假饲刺激发生兴奋后,除了通过它的末梢释放乙酰胆碱,直接刺激腺体细胞分泌外,更重要的是迷走神经的冲动还可引起幽门粘膜内的内分泌细胞(G 细胞)释放促胃液素,后者经过血液循环刺激胃腺分泌。因此,头期的分泌机制包括迷走神经的直接作用和迷走－促胃液素作用两种成分,而且,这两种作用之间还有相互加强效应。头期胃液分泌的潜伏期为 5—10min,其特点是分泌延续的时间长,仅假饲 5—10min,胃液分泌即可延续 2—4h。这一期分泌的量和酸度都较高,而胃蛋白酶的含量也很高。分泌反应的大小还与食欲是否良好有很大关系,食欲良好时分泌量也多,而厌恶食物时则几乎不引起分泌。

(2) 胃期:这一期的胃液分泌是由食物在胃内对胃的机械性和化学性刺激而引起的。胃期分泌的调节和头期一样,既有促胃液素的作用,也有胆碱能神经的直接作用。扩张是机械刺激中有效地刺激胃液分泌的唯一形式。神经的直接作用可能是食物的扩张刺激了胃底和胃体的感受器,一方面通过迷走神经传入至中枢,再由迷走神经传出至胃腺(迷走－迷走反射);另一方面还可通过壁内神经丛的局部反射而引起胃液的分泌。这一期胃液分泌的特点是:酸度较高,但胃蛋白酶的含量则较低。对于胃期的胃液分泌,由幽门部粘膜释放促胃液素的作用更为重要。食物中刺激胃液分泌的化学成分只有氨基酸和肽类,未消化的蛋白质并不刺激胃酸分泌。煮熟的蛋白质食物的热水提取物,如肉汁、肉汤等,含有高浓度的氨基酸和肽类,都有很强的刺激胃酸分泌作用。在氨基酸中,只有苯丙氨酸、色氨酸和半胱氨酸刺激胃酸分泌的效果最强。肽类和氨基酸在胃内刺激胃酸分泌的机制主要是释放促胃液素,胃窦粘膜中分泌促胃液素的 G 细胞,在其顶缘有微绒毛直接伸入胃腔,上述化学刺激物很可能是直接作用于 G 细胞的暴露部分而引起其分泌,似不必通过神经或其他中间物的中介。

(3) 肠期:当食糜离开胃进入小肠后,仍有刺激胃液分泌的作用。这种分泌称为肠期胃液分泌。切断支配胃的外来神经后,这种分泌仍可发生。目前对肠期分泌的机制还不很清楚。已知促胃液素也存在于十二指肠的上部,将蛋白胨或肉提取物输入十二指肠,可引起胃液分泌增加,但尚不能完全用促胃液素机制来解释肠期的胃液分泌。有一定证据指出,蛋白质在小肠内引起的胃液分泌至少有一部分是由于吸收入血的氨基酸对胃腺的直接刺激作用。

从以上胃液分泌调节的三个期来看，头期和胃期在引起胃液分泌中占有更为重要的位置。

抑制胃液分泌的因素　在调节胃液分泌的因素中，不仅有兴奋性因素，而且还有抑制性因素。目前已知的起抑制作用的最重要物质包括存在于胃和十二指肠内的酸以及小肠内的脂肪两种。当胃内 pH 降至 2.5 时，可完全抑制由氨基酸食物引起的促胃液素的释放，这说明，胃腺活动的产物（即盐酸）本身就对胃腺活动有限制性作用，因而是一种负反馈的自动调节方式。将大量胃酸输入十二指肠可抑制胃液分泌，其机制之一是由于促胰液素的释放。外源性地注射促胰液素可抑制胃液分泌。脂肪可引起缩胆囊肽和肠抑胃肽的释放，两者都对胃酸分泌有抑制作用。

消化性溃疡与胃酸　胃或十二指肠溃疡的形成是胃壁或十二指肠壁组织被胃酸和蛋白酶消化的结果。动物实验证明，用组胺持续性刺激胃酸分泌，可导致消化性溃疡。人体严重烧伤时，由于产生大量组胺物质，也可引起溃疡，这说明溃疡的形成与胃液作用有关。胃酸增高是溃疡形成的一个重要因素，但并非唯一因素。正常时胃和十二指肠粘膜具有防御功能，防止被胃液消化，一旦屏障功能遭到破坏加上胃酸分泌增加，可发生胃或十二指肠组织的自我消化而形成溃疡。近发现，即使胃酸分泌正常，当防御功能降低时，也可形成溃疡。

胃运动

胃运动（gastric motility）是胃产生节律性收缩和舒张，使其接受和贮存食物，与胃液充分混合以利于化学消化，并将食物变成半流体状态的食糜，而逐渐地将其排入十二指肠内。

胃运动形式　有如下几种：

容受性舒张　食物对口腔、咽、食管等感受器的刺激反射性地引起胃底和胃体部肌肉的舒张，使胃能不断地接受进入的食物，称为容受性舒张。这种舒张有利于胃容受和贮存食物。进食后，胃的容量可增大为空腹时的 30 倍，但胃内压却增加很少。容受性舒张的传出纤维为迷走神经的抑制性纤维，其末梢释放的递质可能是某种肽类。

紧张性收缩　是胃壁肌肉缓慢而持续地收缩。进食后，收缩首先出现在头区（胃底和胃体近端 1/3），作用为维持和调节胃内压，逼迫内容物向胃尾区（胃体远端 2/3、胃窦和幽门）推进，并对胃内液体排空有控制作用。

蠕动　食物进入胃后约 5min，胃即开始有蠕动，每分钟约 3 次。蠕动是从胃的中部开始，有节律地向幽门方向进行。蠕动波的起搏点源于纵行肌，扩布至环行肌，引起宽约 2cm 的环状收缩带。在人胃蠕动波频率约每分钟 3 次，约 1min 到达幽门。通常在同一时间内在胃可出现 2—3 个蠕动波，速度越来越快，如在胃体部约 1cm/s，胃窦部可达 3—4cm/s，终末胃窦部（即幽门近侧部）和幽门管几乎同时收缩，形成胃窦收缩。由于幽门紧闭，所以胃窦的收缩可迫使其内容物部分将被反向地推回到近侧胃窦和胃体部。这种后退，非常有利于食物和消化液的混合，还可机械地磨碎块状固体食物而成食糜。蠕动于进食后几分钟即开始。每一蠕动波可使 1—5ml 的食糜排至十二指肠。由于蠕动波在胃窦区明显加强，而又能将胃内容物排至十二指肠，故胃的蠕动波又称“幽门泵”。蠕动的生理意义是促使胃排空。神经和体液因素可通过影响胃的基本电节律和动作电位而影响胃的蠕动。迷走神经冲动、促胃液素可使胃的基本电节律和动作电位出现的频率增加，使胃的收缩频率和强度增加；交感神经兴奋、促胰液素和肠抑胃肽则作用相反。

饥饿收缩　胃排空以后，胃的轻微蠕动又开始，在一段时间内逐渐增强，因与饥饿感相连系，故称此为饥饿收缩。

胃的排空　食物由胃排入小肠的过程称为胃排空，它一般发生在食物入胃后 5min。胃的排空需与十二指肠运动协调。当胃尾区、胃窦收缩将液体食糜向前推进时，幽门和近端十二指肠必须处于舒张状态，液体胃内容物才容易进入十二指肠。随着终末胃窦收缩波的前进，幽门关闭，胃排空停止。胃排空的速度取决于胃蠕动的力量和频率与幽门产生的阻力之间的平衡程度。目前认为胃蠕动是胃排空的动力。近年来发现幽门括约肌部位内压比胃窦和十二指肠内压高出约 0.73kPa（5.5mmHg），切除幽门，不影响液体排空，但固体食物的排空将加速。据此，目前认为幽门括约肌的作用有二：①限制每次胃蠕动时排出的固体量。②防止十二指肠的内容物倒流入胃。一些胃肠激素可影响幽门平滑肌的紧张性，如促胃液素可抑制其紧张性，使其内压下降，有利于排空；而促胰液素、缩胆囊肽则使其紧张性加强，使内压升高，不利排空。不同食物的排空速度不同，这和食物的物理性状和化学组成都有关系。一般说来稀的、流体食物比稠的或固体食物排空快；等渗液体快比非等渗液体快。在 3 种主要食物中，糖类食物排空速度最快，蛋白质其次，而脂肪最慢。对于混合食物，从胃全部排空通常需 4—6h。因此，进食后胃的排空率受来自胃和来自十二指肠两方面因素的控制：①胃内因素促进排空：胃内容作为扩张胃的机械刺激，通过壁内神经反射或迷走 - 迷走神经反射，引起胃运动加强。一般，食物由胃排空的速率和留在胃内食物量的平方根成正比。除此之外，扩张刺激以及食物中蛋白质消化产物引起胃窦粘膜分泌促胃液素可加速排空。②十二指肠因素抑制排空：肠 - 胃反射对胃运动的抑制。十二指肠壁上存在多种感受器，酸、脂

肪、渗透压及机械扩张都可刺激这些感受器，反射性地抑制胃运动、引起胃排空减慢。这个反射称为肠－胃反射，其传出冲动可通过迷走神经、壁内神经，甚至还可能有交感神经等传到胃。肠－胃反射对酸的刺激特别敏感，当十二指肠内 pH 降到 3.5—4.0 时，即可引起反射，抑制幽门泵的活动，从而阻止酸性食糜进入十二指肠，以利于食物在十二指肠内的消化。十二指肠粘膜还可以由于食糜中的酸或脂肪等化学刺激而释放促胰液素、肠抑胃肽、缩胆囊肽等胃肠激素抑制胃的运动。十二指肠内这种抑制因素并不是经常存在的，随着盐酸在肠内被中和，食物消化产物的吸收，它们对胃的抑制性影响便逐渐消失，胃运动便又逐渐增强起来，因而又推送另一部分食糜进入十二指肠，如此重复，使胃内容物的排空较好地适应十二指肠内消化和吸收的速度。

胃运动异常

胃运动过强　可见于：①由于胃液的酸度增高，使胃内容物排空变慢，胃运动因而增强。②胃的排空发生障碍，如胃癌、反射性幽门痉挛、幽门溃疡、幽门肥大和幽门瘢痕性狭窄等时所引起的机械性梗阻使胃的排空延缓和胃运动增强。

胃运动减弱　可见于：①胃液的酸度降低所引起胃运动减弱和急性胃扩张。②伤寒和结核等全身传染性中毒，以及外科手术或外伤造成内脏神经损伤都能引起胃运动减弱。

呕吐　呕吐是将胃及小肠的一部分内容物从口腔强力驱出的动作。呕吐常见于妊娠反应、运动病及放射治疗后，剧烈呕吐则见于食物中毒及神经系统疾患如脑膜炎、颅内压升高、迷路受刺激如梅尼埃病等。呕吐过程为先是深吸气、声门紧闭、软腭上移，随着食管、贲门和胃上部舒张、膈肌和腹肌猛烈收缩、挤压胃内容物使经食管和口腔向外排出。呕吐是一种具有保护意义的防御反射，它可把胃的有害物质排出。但长期剧烈呕吐会影响进食和正常消化活动，并使大量消化液丢失，造成体内水、电解质和酸碱平衡紊乱。

小肠

小肠（small intestine）是消化管中最长的一段，也是消化和吸收营养物质的重要场所，其上端起于胃的幽门，下端与盲肠相接，全长 5—7m，盘曲于腹腔内。

小肠的组成和位置　小肠分为十二指肠、空肠和回肠三部。十二指肠是小肠起始部，长约 25cm，位置较固定，呈"C"形弯曲，包绕胰头，可分上部、降部、水平部和升部。上起自幽门，行向右后至肝门下方胆囊颈附近急转向下延续为降部，上部与幽门相连接的一段称十二指肠球部，为溃疡好发部位。降部下第 1—3 腰椎体的右侧贴近右肾前面内侧缘下降，在第 3 腰椎水平折转左续行于水平部。降部后内侧壁粘膜形成一纵行十二指肠纵襞，其下端有十二指肠大乳头，上有胆总管和胰管的共同开口，它距切牙约 7.5cm，在大乳头的上方 1—2cm 处有时可见小乳头，为副胰管的开口处。水平部在第 3 腰椎平面横行向左，至腹主动脉前方移行于升部。升部向左上至第 2 腰椎左侧，再向前下转折续于空肠，转折处十二指肠空肠曲借十二指肠悬肌悬吊固定于腹后壁。空肠和回肠为有系膜的小肠，借小肠肠系膜根悬于腹后壁。空肠位于腹腔的左上部。约占小肠全长的 2/5；回肠紧接空肠，位于腹腔的右下部，约占小肠全长的 3/5。空、回肠间没有明显的界限。一般说来，空肠的管径大，管壁厚，粘膜面环状皱襞的绒毛密而高，有散在的孤立淋巴小结，血管丰富，外观呈粉红色；而回肠管径较小，管壁较薄，粘膜面环状皱襞的绒毛疏而低，除了有孤立淋巴小结外，还有集合淋巴小结，血管也不如空肠丰富，故颜色比空肠浅。

小肠的血液供应　十二指肠主要接受胰十二指肠上、下动脉等供应，而系膜小肠由肠系膜上动脉的 12—16 支空肠和回肠动脉供应。动脉在系膜缘成弓面后由弓上发出小支支配肠壁。静脉多与动脉伴行，最后经肠系膜上静脉汇入门静脉。

小肠的组织结构　小肠管壁由粘膜、粘膜下层、肌层和浆膜构成。由胚胎时期前肠尾端和中肠盲肠突以前部分发育而成。小肠各部分结构相似，又各具不同特点。

粘膜　粘膜表面有许多由上皮和固有层向肠腔形成的细小突起，长约 0.5—1.5mm，称肠绒毛。绒毛表面为单层柱状上皮，中轴为固有层结缔组织。小肠各部分绒毛形状不一，十二指肠绒毛呈叶状，空肠绒毛如指状，回肠绒毛则细而短。小肠的皱襞和绒毛使其表面积扩大 20—30 倍，达到 $20m^2$ 左右。表面粘膜上皮还下陷至固有层形成管状的肠腺，肠腺长约 0.3—0.5mm，直接开口于肠腔。

小肠上皮　属单层柱状上皮，由吸收细胞、杯状细胞和少量内分泌细胞组成。肠腺上皮除上述细胞外，还有帕内特（Paneth）细胞和未分化细胞。

（1）吸收细胞：数量最多，呈高柱状，核椭圆形，位于细胞基部。绒毛表面的吸收细胞游离面在光镜下可见纹状缘，电镜下表明它由密集而规则排列的微绒毛构成。微绒毛长约 1—1.5μm，粗约 80nm，内有纵行的微丝束。微丝束下延至细胞顶部的终末网。每个吸收细胞约有 1 000 根左右微绒毛，可使吸收细胞游离面表面积扩大 20 倍。微绒毛表面有一层厚 0.1—0.5μm 的细胞衣，由吸收细胞产生的糖蛋白组成，其中含有蔗糖酶、乳糖酶、麦芽糖酶、肽酶、核酸酶，并吸附有各种胰酶等，能参与对小肠腔内的糖类、蛋白质和核酸等进行消化和吸收的过程。吸收细胞的胞质内含大量滑面内

质网，含有合成甘油三酯的酶，有利于脂肪的吸收，此外，胞质内还有丰富的线粒体、发达的高尔基复合体和一些粗面内质网。相邻吸收细胞顶部之间有典型的连接复合体，由紧密连接、中间连接和桥粒等构成，可起有效的封闭作用，阻止物质由此通过，但相邻细胞侧面近基底部仍可有较大的间隙。肠腺内的吸收细胞微绒毛较少也较短。

(2) 杯状细胞：散在于吸收细胞之间，能分泌粘液，有保护和润滑作用。从十二指肠至回肠，杯状细胞逐渐增多。

(3) 帕内特细胞：常三、五成群分布于肠腺的基底部。细胞呈锥体形，胞质顶端含有粗大的嗜酸性颗粒，其中含有各种肽酶和溶菌酶等。

(4) 未分化细胞：多位于肠腺的下半部，分散存在于其他细胞之间。细胞能不断分裂增殖，并向上方迁移，以补充绒毛顶部经常脱落的上皮细胞，小肠上皮细胞的更新周期约为2—4d。

(5) 内分泌细胞：小肠上皮及腺体内散在分布大量内分泌细胞，和胃的内分泌细胞相似，其胞质基部含有很多具嗜银性和嗜铬性的分泌颗粒。颗粒的大小、形状和电子密度依细胞类型而异。应用免疫细胞化学和电镜技术，已确认小肠内有10多种内分泌细胞，如D细胞、D_1细胞、G细胞、I细胞、K细胞、L细胞、N细胞、P细胞、EC细胞、M_0细胞等。它们能合成和分泌多种激素或生物活性物质，对消化道的功能起调节作用。(见"胃肠道激素"条)

固有层　分布于肠腺之间并组成绒毛的中轴，结缔组织内含较多纤细的胶原纤维和网状纤维，并有较多的游走细胞，如淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞等。固有层内有丰富的有孔毛细血管网，肠上皮吸收的氨基酸和单糖类由此进入血流。绒毛中轴内有1—2条纵行的毛细淋巴管，称中央乳糜管，它始于盲端，向下穿过粘膜肌层进入粘膜下层内形成淋巴管丛。中央乳糜管的内皮细胞之间有较大间隙，内皮周围无基膜，故通透性较大。肠上皮吸收的脂肪主要经中央乳糜管运送。绒毛内还有来自粘膜肌层的少量纵行平滑肌，可使绒毛产生收缩运动，以利物质的吸收和淋巴液、血液的运行。除大量分散的淋巴细胞外，固有层还可见淋巴小结。十二指肠和空肠多含孤立淋巴小结，回肠多含集合淋巴小结。在回肠粘膜含集合淋巴小结处，局部粘膜向表面呈圆顶状隆起，无绒毛和肠腺，但在上皮内有一种散在的细胞，称微皱褶细胞，简称M细胞。M细胞游离面有一些短小的微绒毛和微皱褶，细胞基底面质膜内陷，形成一个凹腔，腔内嵌有2—10个淋巴细胞，还有个别的巨噬细胞。M细胞具有摄取和传递抗原的作用，它可将肠腔内的抗原传递给下方的淋巴细胞(B淋巴细胞)，后者经淋巴进入肠系膜淋巴结内，经母细胞化和分裂增殖后，又经淋巴和血循环回到小肠粘膜，分化为浆细胞，分泌产生抗体(如IgA)，IgA通过粘膜上皮时，与上皮细胞产生的糖蛋白载体——分泌片结合形成分泌性免疫球蛋白A(SIgA)，释放入上皮表面的糖被里，以免疫排除方式保护肠粘膜，阻止细菌等抗原的附着。

粘膜肌层　由内环行与外纵行两层平滑肌组成。平滑肌的收缩使粘膜皱褶增多，帮助肠腔内容物混合。由内环行平滑肌分出的细纤维束纵行于绒毛中轴内，使绒毛有轻微舒缩活动。

粘膜下层　粘膜下层由疏松结缔组织构成，含有较多血管和淋巴管。十二指肠的粘膜下层内含有十二指肠腺，为复管泡状腺。腺体被结缔组织分隔成许多小叶，其导管穿过粘膜肌层开口于肠腺的底部。十二指肠腺分泌物为碱性粘液，pH约为8.2—9.3，可保护十二指肠粘膜免受酸性胃液的侵蚀。人的十二指肠腺细胞还能分泌尿抑胃素(urogasterone)，后者进入肠腔后，抑制胃液分泌，并能刺激小肠上皮细胞增殖，现知与表皮生长因子为同一物质。

肌层　由内环行、外纵行两层平滑肌组成，两层之间有肠肌间神经丛。环行肌于回肠末端增厚，形成回盲括约肌，可控制小肠内容物进入大肠。

浆膜　为疏松结缔组织，外面覆以间皮，并与肠系膜相连续。

小肠的功能　食糜由胃进入十二指肠后，开始了小肠内消化，在这里食糜受胰液、胆汁和小肠液的化学性消化以及小肠运动的机械性消化，许多营养物质也都在这里被吸收入机体。因此，食物通过小肠后，消化过程即基本完成，只留未经消化的食物残渣，从小肠进入大肠。小肠分泌小肠液，小肠液是一种弱碱性液体，可以稀释消化产物，使其渗透压下降，有利于吸收。小肠液中含有多种酶，能将各种营养成分进一步分解为最终可吸收的产物。

小肠的运动　小肠的运动包括紧张性收缩、分节运动和蠕动三种。小肠紧张性升高时，食糜在小肠内的混合和转运加快；分节运动是一种以环行肌为主的节律性收缩和舒张运动，使食糜不断地分开和不断地混合，使食糜与消化液充分混合，便于进行化学性消化；蠕动是一种将食糜向着大肠方向推送的运动，蠕动的作用在于使经过分节运动的食糜向前推进一步，到达一个新肠段，再开始分节运动。

小肠的病变　常见的有十二指肠球部消化性溃疡，易并发穿孔和大出血，一般不发生癌变；局限性肠炎(Crohn病)主要累及回肠；肠结核好发于回盲部；卡他性肠炎可由多种病原微生物引起。

大肠

大肠(large intestine)由盲肠(包括阑尾)、结肠(包

括升结肠、横结肠、乙状结肠)和直肠组成,大肠在腹腔内围成"冂"形框,框内为小肠。它的主要功能是吸收水分、形成和排出大便。大肠长约1.5—1.8m,大肠口径一般比小肠粗,肠壁较薄。盲肠和结肠有三个特征:表面有纵肌聚集而成的三条结肠带;带和带之间有横沟将结肠隔成许多囊状膨出,称为结肠袋;在结肠带边缘有大小不等的脂肪突起,称肠脂垂。这三个特征可作为辨别结肠的标志。此外在结肠腔内有一相当于结肠袋间横沟处,此处环形肌增厚,粘膜向腔内突起形成结肠半月襞。

大肠的组成和位置　大肠由盲肠、结肠和直肠组成。

盲肠和阑尾　盲肠是大肠的起始端,向上连接升结肠,在盲肠内侧壁的回肠通入盲肠的入口处有口唇样的粘膜皱襞,称回盲瓣,瓣的下方有阑尾的开口。阑尾又称蚓突,一般长度为7—9cm。阑尾全部为腹膜包被,且有三角形的阑尾系膜。阑尾的位置变化较大,可位于盲肠后、回肠前、回肠后或伸入盆腔。由于三条结肠带向阑尾根部集中,故沿结肠带向下追踪是寻找阑尾的可靠方法。

结肠　按其部位可分升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠。升结肠从右腹股沟部的盲肠开始,向上到肝右叶下方,转折向左形成结肠右曲,续为横结肠。横结肠向左横行,到左季肋部脾的下缘处急转弯向下形成结肠左曲,续为降结肠。降结肠固定在腹后壁左侧,下降至左髂嵴处,移行于乙状结肠,弯曲呈"S"形,在第3骶椎处续于直肠,因具有系膜,故活动度大。

直肠　位于盆腔内,是大肠的末段,全长约12—15cm,沿骶骨和尾骨前面下行,穿盆膈终止于肛门。直肠在盆膈以上称盆部,盆膈以下称肛门部或肛管。盆部的下部分呈梭形膨大,称直肠壶腹。直肠侧面观有两个弯曲,上方的弯曲称骶曲,凸向后侧;下方的弯曲凸向前称会阴曲。直肠盆部的内面可见三条半月状的直肠横襞,其中最明显的一条位于直肠的右侧,距肛门约6—7cm。肛管的粘膜有6—10条纵行的皱襞称肛柱,各柱的下端间借半月形的小皱襞形成肛瓣。肛瓣与两个相邻肛柱下端(份)之间形成肛窦。各肛瓣与肛柱下端互相连接形成锯齿状的环线,称齿状线。此线为粘膜和皮肤的移行界线。在齿状线下方,有一宽约1cm的环状区域,为未角化的复层扁平上皮所覆被,表面光滑而呈微蓝色,称痔环。在痔环的皮下组织和肛柱的粘膜下有丰富的痔静脉丛。肛管部的环形平滑肌增厚,形成肛门内括约肌,其外下方还有肛门外括约肌,属于横纹肌,可控制排便。直肠的血管神经支配及淋巴回流以齿状线为分界而不同。齿状线以上的动脉供应来自直肠上动脉和直肠下动脉;齿状线以下来自肛门动脉。齿状线以上的静脉丛经直肠上静脉汇入肠系膜下静脉而止于门静脉系,也可经直肠下静脉汇入髂内静脉;齿状线以下的静脉经肛门静脉汇入髂内静脉。齿状线以上的淋巴汇入肠系膜下淋巴结、髂内淋巴结、骶淋巴管;而齿状线以下的淋巴汇入腹股沟浅淋巴结。齿状线以上由自主神经支配;而齿状线以下由来自躯体神经的阴部神经支配。

大肠的组织结构　大肠来源于胚胎原肠的盲肠突以后的部分。大肠壁也分粘膜、粘膜下层、肌层和浆膜,其粘膜不形成环行皱襞和肠绒毛,故粘膜表面比较平滑。

结肠　结肠粘膜表面覆以单层柱状上皮。结肠腺呈直管状,开口于粘膜表面。在表面上皮和肠腺上皮的内部有许多环状细胞,在肠腺的基底部尚有少数内分泌细胞和未分化细胞。固有层结构基本与小肠相似,有较多孤立淋巴小结,有时可侵入粘膜下层。粘膜肌由内环行和外纵行平滑肌组成。粘膜下层由疏松结缔组织组成,有血管、淋巴管、神经纤维及粘膜下神经丛,并有较多的脂肪细胞。肌层的肌纤维亦呈内环行和外纵行排列,但纵行肌集合成3条较厚的结肠带,在3条结肠带间仅有薄层的纵行肌。结肠的外表面大部分覆以浆膜。在间皮下的结缔组织中常有脂肪细胞聚集,沿结肠带形成许多小的突出物,称为肠脂垂。

盲肠　盲肠的结构与结肠基本相同,回盲瓣由粘膜、粘膜下层和局部增厚的环行肌层构成。

阑尾　阑尾是盲肠的一个盲端突出物,又名蚓突。阑尾粘膜无环状皱襞,表面覆以单层柱状上皮,其间夹有少量杯状细胞。固有层内有少量肠腺,其形状不规则,长度不等。固有层含丰富的淋巴组织,形成许多大小不等的淋巴小结。淋巴小结常彼此融合,有时几乎环绕粘膜连续成一层,并有明显的生发中心。现认为阑尾也是机体免疫系统中周围淋巴器官的重要组成成分。阑尾的淋巴组织还常穿过粘膜肌层侵入粘膜下层。粘膜下层较厚,由疏松结缔组织构成。肌层较薄,由内环、外纵平滑肌组成,最外层为浆膜。

直肠与肛管　直肠的组织结构大致与结肠相似,但粘膜较肥厚。至齿状线处,单层柱状上皮变为未角化的复层扁平上皮,此处的肠腺和粘膜肌层均消失。痔环以下为角化的复层扁平上皮,近肛门处有环肛腺。粘膜下层含丰富的静脉丛,静脉淤血扩张可形成痔,肌层为内环、外纵两层平滑肌,内环肌在肛管处增厚形成肛门内括约肌。在肛门缘处的外括约肌则由骨骼肌组成。直肠上段的前面及两侧、中段的前壁有浆膜覆盖,其余部分均覆以含结缔组织的纤维膜。

大肠的功能　人的大肠没有重要的消化功能,它的主要作用是处理食物残渣,吸收水分和无机盐,形成粪便,排出体外。食物残渣在大肠中停留的时间很长,约占食物通过整个消化管的时间的70%以上。大肠另一项重要功能是吸收水和盐。据估计在正常人每日约有1 500ml水、200mmol钠、100mmol氯和10mmol钾从

回肠进入结肠,其中约 90% 被大肠吸收。吸收能力最强的部位是盲肠和升结肠,乙状结肠吸收水分的能力最弱。

大肠粘膜能分泌少量液体,其主要成分是粘液,它有保护粘膜、润滑粪便作用。大肠液中富有碳酸氢盐,故呈碱性(pH 8.3—8.4),这对中和大肠细菌产生的酸性产物有一定的意义。大肠液中还含有二肽酶和微量的淀粉酶,但它们分解食物的作用不大。大肠也是机体排泄废物的途径之一,体内的某些重金属等离子(如铋、砷、钙、镁、铅、汞等)一部分也可由粘膜分泌至肠腔,随粪便排出体外。

在人类大肠内,没有重要的消化活动。大肠的主要功能在于吸收水分以及为消化后的残余物质提供暂时的贮存场所。大肠内有许多细菌,细菌主要来自空气和食物。大肠内的酸碱度和温度对一般细菌繁殖极为适宜,所以细菌能大量繁殖。细菌中含有的酶能分解食物残渣和植物纤维,糖类及脂肪在细菌分解下发酵,蛋白质被细菌分解称为腐败。糖类发酵产物有乳酸、醋酸、CO_2、沼气等;脂肪发酵产物有脂肪酸、甘油、胆碱等;蛋白质腐败产物有胨、胨、氨、硫化氢和吲哚等,其中有些成分由肠壁吸收后对机体有害。大肠内的细菌能利用肠内较简单的物质合成维生素 B 复合物和维生素 K,由肠内吸收后,对人体具有营养作用。

大肠的运动 少而慢,运动形式有袋状往返运动、分节推进运动、多袋推进运动和蠕动。食物残渣在大肠内,其中一部分水分被大肠粘膜吸收,其余经过细菌的发酵和腐败作用后,变成粪便。

大肠的病变 常见的有假膜性肠炎,最常见于细菌性痢疾;溃疡性结肠炎,为肠粘膜伴溃疡形成的广泛炎症,最先累及直肠;阑尾炎十分常见;大肠癌是我国常见的恶性肿瘤,大部分为腺癌,好发于直肠及乙状结肠。

肠液

肠液(intestinal juice)是指肠道各部分和各种肠腺所分泌液体的总称,它可分小肠液和大肠液。

小肠液 小肠液是由小肠的十二指肠腺和肠腺所分泌。十二指肠腺分泌碱性液体,内含蛋白聚糖,主要保护十二指肠上皮不被胃酸侵蚀。肠腺因分布于全部小肠的粘膜层内,其分泌液构成了小肠液的主要成分。混合的小肠液仍是一种弱碱性液体,pH 约为 7.6,渗透压与血浆相等,含有大量水分、无机离子和有机物。无机离子有 Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^- 等,有机物除蛋白聚糖外还有酶蛋白等。小肠液的分泌量变动范围很大,成年人每日分泌量约 1—3L。大量的小肠液可以稀释消化产物,使其渗透压下降,有利于吸收的进行。小肠液分泌后又很快地被小肠绒毛重吸收,这种液体的交流为小肠内营养物质的吸收提供了媒介,同时也维持了人体内体液平衡。在严重腹泻如霍乱病时,机体丧失大量水分和电解质,患者因此可以丧生。小肠液中除小肠腺分泌的肠激酶和各种胰酶外,还含有从小肠上皮细胞内所含的肽酶、脂肪酶、蔗糖酶、麦芽糖酶和乳糖酶等,它们是随脱落的上皮细胞进入肠液的。肠粘膜上皮细胞还能选择性地分泌免疫球蛋白(IgA)进入肠腔。

大肠液 大肠液是由大肠粘膜表面的柱状上皮细胞及杯状细胞分泌的液体。大肠液含有丰富的粘液和碳酸氢钠,其 pH 为 8.3—8.4,其中含有少量二肽酶和淀粉酶,但对物质分解的作用不大。大肠液的主要功能为保护肠粘膜和润滑粪便。大肠液的分泌主要由食物残渣对肠壁的机械性刺激所引起的,副交感神经兴奋促使其分泌增加,而交感神经兴奋可使其分泌减少。

肠液的功能 肠液具有稀释、消化和保护等功能。

(1) 稀释功能:肠液可稀释肠内容物,使其达到与血浆的渗透压相近,从而有利于消化产物的吸收。

(2) 消化功能:肠液通过各种酶的作用协同胰液消化糖类和蛋白质。

(3) 保护功能:肠液内含粘蛋白具有润滑作用,减少食团对肠粘膜的机械刺激,肠液的碱性使肠壁对胃酸的侵蚀具有抵抗力,肠液内含有溶菌酶,它能消化某些细菌,肠粘膜上皮分泌的 IgA 对某些具有伤害性抗原可起反应,从而起到免疫保护作用。

肠液分泌的调节 肠液分泌受神经、体液和局部刺激等因素调节。

(1) 神经调节:刺激迷走神经可引起小肠液分泌,但主要引起十二指肠分泌;交感神经兴奋则引起肠液分泌减少。

(2) 体液调节:胰高血糖素、促胃液素、血管活性肠肽(VIP)、肠抑胃肽等均可刺激小肠腺分泌,VIP 对十二指肠腺和结肠腺的分泌有明显刺激作用。前列腺素 E_2 可能是引起结肠分泌的中介物。

(3) 局部刺激:食物及其消化产物对肠粘膜某一局部性的机械性和化学性刺激可引起局部粘膜中肠液分泌,一般认为这是通过肠壁内神经丛的局部反射所引起。

肠液分泌障碍 舒血管肠肽瘤时,VIP 的异常分泌引起肠液大量分泌和肠运动亢进,导致水泻综合征,其特点是顽固性剧烈水样腹泻,一昼夜水泻量可高达 6—8L。

肠运动

肠运动(intestinal motility)是指肠壁的环行肌和纵行肌协调舒缩所形成的肠管各种形式的活动。每日约有 6—12L 未消化的食糜、水和分泌液由胃进入小肠后通过肠运动,将这些肠内容物搅拌,与消化液混合,促

进消化产物、水和矿物质的吸收，并将食糜朝肛端方向推进，直至将粪便排出体外。

小肠的运动形式和作用 包括紧张性收缩、分节运动和蠕动三种。

(1) 紧张性收缩：小肠平滑肌长期地持续收缩称为小肠的紧张性收缩或简称小肠紧张性，后者可对肠内容物施加一定的压力并作为其他运动形式的基础。当小肠紧张性升高时，食糜在肠内的混合和转运作用就加快；相反，当小肠紧张性降低时，肠腔易于扩张，肠内容物的混合和转运减慢。

(2) 分节运动：是一种主要由肠管环行肌的节律性收缩和舒张形成的运动。食糜所在的一段肠管，在同一时间内有许多点的环行肌分别发生收缩和舒张，把食糜分割成许多节段。随后原来收缩的环行肌舒张，而舒张的环行肌收缩，如此有节律地交替轮换，将肠腔内的食糜不断地分开，又不断地混合。分节运动的频率随所在肠段而异，人的空肠上部的分节运动频率约 12 次/min，回肠末端约 9 次/min，此运动频率在空腹时、进食后增多。小肠分节运动的梯度现象，由各段基本电节律的不同频率所决定。分节运动是由局部食物的机械和化学刺激引起，此运动的功能在于使食糜和消化液充分混合，便于化学消化，食糜与粘膜紧密接触，为其吸收创造了条件。分节运动在肠段上部的频率较下部高，有助于食物向下移动。

(3) 蠕动：是一种把食糜向大肠方向推送的运动。小肠的蠕动是纵行肌和环行肌协调的连续性收缩，将食糜向大肠方向推进。由于受食物充胀刺激后，纵行肌先收缩，环行肌后收缩，两者有 90°位相差，造成收缩波在后、舒张波在前的蠕动波。小肠蠕动很慢，为 1—2cm/s。蠕动常叠加在分节运动上，有时会发生进行速度快、传播远的蠕动，称为蠕动冲，它可将食糜从头端推向末端，多见于进食时。蠕动的生理意义在于推动食糜进入下段肠道，再开始新的分节运动。蠕动是由于食糜对肠壁机械刺激经肠肌间神经丛的局部反射而完成的。

大肠的运动形式和作用 大肠运动少而慢，对刺激反应也较迟缓，这些特点对于大肠作为粪便暂时贮存所来说是合适的。大肠运动的形式有下述几种：

(1) 袋状往返运动和分节运动：由环行肌无规律地收缩所引起，使结肠袋中的内容物向两个方向作短距离位移，但不能推进。它在空腹时多见，其作用是对内容物缓慢揉挫及促进水分吸收。结肠分节运动类似于小肠，只是速度慢，波及结肠管长。

(2) 蠕动：有逆蠕动和集团蠕动两种。结肠的蠕动类似于小肠，但推进力量大，在降结肠特别明显，可能因内容物干燥，阻力大之故。结肠前段偶见逆蠕动，其方向与蠕动相反，作用为延缓内容物向前推进，以利于水分的充分吸收。集团运动是结肠推进快且远的运动，常始于横结肠，将内容物快速推移到乙状结肠和直肠，常发生在饭后或胃充盈时。饭后结肠和回肠运动增强分别称之为胃结肠反射和胃回肠反射。

(3) 分节推进运动和多袋推进运动：一个结肠袋的内容物被推进到邻近肠段，并继续向远部位而不返回的运动称分节推进运动。在一段结肠上同时发生许多袋状收缩并将内容物向下推进，称多袋推进运动，这两种运动均将肠内容物朝肛门方向推进。

肠运动的调节 肠运动除受神经（内在和外来神经）体液调节外，还受其本身生物电活动的控制。内在神经的控制主要指肠壁肌间神经丛对肠运动的控制。肠运动的适宜刺激是食物的机械和化学刺激，作用于肠壁感受器，通过肌间神经丛的局部反射引起平滑肌的收缩和蠕动。

支配肠道的神经是迷走神经和交感神经。迷走神经对肠运动的影响是广泛的，其效应是加强肠运动。交感神经抑制肠运动，但其效应还取决于当时肠肌的状态。

体液因素主要是促胃液素、缩胆囊肽加强肠运动，促胰液素、胰高血糖素和肾上腺素抑制肠运动。

小肠的收缩被其慢波所协调。慢波是平滑肌的去极化波，起源于近胆管入口处的纵行肌，沿十二指肠向下扩布。慢波频率在空肠约为 12 次/min，至回肠约 7 次/min。分节运动梯度由慢波的相互作用所决定。慢波频率决定了小肠收缩频率，但慢波不导致收缩，只有在慢波上有锋电位时，才触发肌收缩，而锋电位是由神经体液因素引起的。

大肠运动的控制与小肠相似。只是结肠的抑制性控制比小肠显著，它除有肾上腺素能抑制纤维外，还有非胆碱能、非肾上腺素能抑制性纤维支配。结肠远端的慢波频率比近端高，其意义可能在于减缓粪块向直肠运送。

回盲括约肌的活动 位于回肠末端的回盲括约肌平时处于轻度收缩状态，回盲瓣是关闭的。当食物入胃，通过胃肠反射引起回肠蠕动，当蠕动波到达此处时，括约肌松弛，瓣膜开放，允许少量食糜进入盲肠。括约肌的作用是防止回肠内容物过快进入大肠，有利于小肠内容物的消化吸收，它还能阻止大肠内容物返流到回肠。

肠运动障碍 表现为腹泻、便秘和肠梗阻。腹泻是由于肠粘膜分泌过多，肠蠕动过快；便秘是由于肠蠕动减少及直肠排便反射障碍所致；肠梗阻可发生于小肠或大肠，有机械性肠梗阻和麻痹性肠梗阻，临床表现有腹痛、腹胀等。

胃肠道激素

胃肠道粘膜上皮细胞之间，散在分布着多种内分

泌细胞，它们分泌一系列激素，相互协调地控制着消化腺的分泌、胃肠道运动、消化道血液供应，乃至物质代谢及粘膜更新等作用，总称为胃肠道激素（gastrointestinal hormone）。胃肠道各部分均有内分泌细胞，约占上皮细胞总数的1%—3%。各部分内分泌细胞的数量和种类不同，以胃和十二指肠最多。各种不同类型的细胞分泌不同的多肽激素，胃肠道成为体内最复杂而多样化的内分泌器官。

APUD系统 胃肠道内分泌细胞种类虽多，但也有一些共同特征，甚至与胰岛、肾上腺髓质乃至垂体前叶的内分泌细胞也有类似之处。细胞中都含有生物胺，并能摄取胺前体，催化其脱羧而合成生物胺，统称为APUD细胞（amine content and amine precursor uptake and decarboxylation cell），组成APUD系统。这些细胞除了含有丰富的氨基酸脱羧酶外，还有特征性的超微结构，胞质内具有内分泌颗粒，能感受环境刺激而释放激素。近年来由于这些细胞所释放的均为多肽激素，提出APUD系统是分泌肽类和（或）胺类活性物质的内分泌细胞的总称。

根据分泌颗粒的大小及染色特点，配合所分泌激素的作用，这类细胞中可分为多种类型，每种类型产生一种、两种、乃至更多种激素，如分泌促胃液素的G细胞，还可分泌ACTH、降钙素等。目前已知APUD系统的细胞有40多种。如胰岛中的A细胞分泌胰高血糖素；B细胞分泌胰岛素；D细胞分泌促生长素抑制素，D_1细胞分泌血管活性肠肽（VIP）。又如肠嗜铬（EC）细胞中EC_1分泌P物质，EC_2分泌促胃动素，S细胞分泌促胰液素，I细胞分泌缩胆囊肽，K细胞分泌肠抑胃肽（GIP），L细胞分泌肠高血糖素，N细胞分泌神经降压肽，P细胞分泌铃蟾肽，F细胞则分泌胰多肽，有些则至今尚未命名。

在胃肠道粘膜中，这些内分泌细胞表面有微绒毛伸向消化管腔，可以接受消化道内食糜的刺激，也可接受基底部神经末梢递质的作用，分泌相应的激素。

现已发现，有不少APUD细胞分泌的肽类激素也存在于神经系统，多种神经肽也可在消化道内找到，如P物质、神经降压肽、促生长素抑制素、缩胆囊肽、促胰液素等已在脑及消化管中分离出来。利用免疫学技术证明共同存在于脑及消化道中的激素有VIP、胰岛素、胰多肽、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素释放激素、脑啡肽、高血糖素、促胃动素、铃蟾肽等。今将APUD系统改称为弥散性神经内分泌系统（diffuse neuroendocrine system），分泌的激素统称为脑肠肽。

胃肠道激素的种类和作用 胃肠道激素中目前确定其多肽氨基酸顺序者仅十多种，其中促胃液素（17肽）、促胰液素（27肽）、缩胆囊肽（33肽）和肠抑胃肽（43肽）可在进餐后分泌入血，调节消化活动，是真正的胃肠道激素；其他如VIP(28肽）、促胃动素（22肽）、P物质（11肽）及促生长素抑制素（14肽）等的分泌与进食关系不大，是否合乎胃肠道激素的定义仍有争论；至于其他许多未提纯而有生理作用，或结构已确定但生物学作用未明者，则称为胃肠道候补激素，至少有十多种。

胃肠道激素传递信息的方式可分为三种，即内分泌方式、神经内分泌方式及旁分泌方式（见表）。

几种主要胃肠道激素的生物学作用

激素	作用方式			主要生物学功能
	内分泌	神经内分泌	旁分泌	
促胃液素	+	(+)	-	促进胃酸及胃蛋白酶的分泌
促胰液素	+	-	-	促进胰腺分泌碳酸氢盐
缩胆囊肽	(+)	(+)	-	促进胰淀粉酶分泌
肠抑胃肽	+	-	-	抑制胃酸分泌；加强胰岛素分泌
促胃动素	(+)	-	-	启动肠运动
胰多肽	(+)	-	(+)	抑制胰腺分泌
血管活性肠肽	-	+	(-)	舒张平滑肌，促进胰腺分泌碳酸氢盐
促生长素抑制素	-	+	(+)	多种抑制效应
脑啡肽	-	+	(+)	鸦片样作用
P物质	-	+	(+)	生理功能不明
铃蟾肽	-	+	(+)	促进促胃液素及缩胆囊肽分泌
神经降压肽	-	+	(+)	生理功能不明
肠高血糖素	(+)	(+)	(+)	生理功能不明

注："+"表示有　"(+)"表示可能有　"-"表示没有

近年来发现小肠近端在受食物中蛋白质成分刺激后分泌缩胆囊肽释放肽入肠腔，再促进缩胆囊肽的分

泌。有的激素在分泌后还能作用于自身(自分泌)。

促胃液素 促胃液素的主要生理功能是促进壁细胞泌酸和主细胞分泌胃蛋白酶。壁细胞有促胃液素受体,同时也有组胺受体。组胺能通过 cAMP 蛋白激酶 A 使碳酸酐酶磷酸化,增强其活性,催化 CO_2 与水生成碳酸而增强 H^+ 的生成,故有协同促胃液素而促进胃酸分泌的作用。此外,促胃液素还能促进胃肠道粘膜和胰腺中核酸与蛋白质合成,增强其促进生长的营养作用。对消化道运动,它能促进胃环形肌、食管下部括约肌、胆囊及肠平滑肌收缩,但能抑制幽门括约肌及肝胰壶腹(Oddi)括约肌收缩。

体内促胃液素存在以下多种形式:①大大促胃液素,为 39 肽的 G_{39},是促胃液素前体,餐后分泌,经胰蛋白酶作用可降解为 G_{34} 及 G_{17}。②大促胃液素,为 G_{34},是血中运输的主要形式,餐后血中明显增多。③小促胃液素,为 17 肽的 G_{17},是胃窦中的主要形式,也是促进泌酸的主要激素形式,由 G_{34} 经肽链裂解修饰而形成,活性比 G_{34} 大 5—6 倍。餐后血中也明显升高,但半寿期较短,可能与其迅速结合受体有关。④微促胃液素,为 G_{14},活性仅为 G_{17} 的一半,是 G_{17} 的降解产物。

促胃液素的生物学活性主要在于羧基端片段的苯丙酰胺。人体内促胃液素在胃窦粘膜中最多,十二指肠中较少,在胰岛及脑中也存在。迷走神经兴奋通过乙酰胆碱作用于胃窦粘膜,强烈促进促胃液素的释放。调节促胃液素分泌的因素是食糜及胃酸。蛋白质分解产生的一些氨基酸,以及食物中乙醇、短链脂酸也有促分泌作用。但胃液 pH 低于 5 时可抑制甘氨酸对促胃液素释放的促进作用。pH 小于 2 时可抑制迷走神经促分泌的作用。此外,其他胃肠道激素如促胰液素及肠高血糖素可抑制促胃液素的释放;铃蟾肽有很强的促进胃液素释放的作用,故又称促胃液素释放素。钙能促进促胃液素的分泌,故降钙素有抑制促胃液素分泌的作用;而甲状旁腺素因能升高血钙而促进促胃液素的分泌,故甲状旁腺功能亢进者易并发溃疡病。

促胃液素瘤多见于胃窦部,肿瘤较小,边界清楚,形似类癌。由于它分泌促胃液素,血中促胃液素有升高趋向,可引起胃和十二指肠多发性溃疡和出血,称之为 Zallinger - Ellison 综合征。

缩胆囊肽(CCK) 作用类似促胃液素,但主要作用在胃以下的部位,促进胆囊及肠平滑肌收缩,并使肝胰壶腹括约肌松弛,可用于治疗胆绞痛,但能引起幽门括约肌收缩而抑制胃排空。CCK 还能促进胰腺分泌胰酶,故又称为促胰酶素,此外也能促进胆汁及胃酸分泌,但与促胃液素有竞争性抑制作用,可能与促胃液素有共同受体。CCK 的结构一般认为主要是单链 33 肽(CCK_{33}),但是 8 肽的 CCK_8 具有较强的活性。其最小而具有活性羧基端肽段为 7 肽,倒第 7 位的硫酸化酪氨酸残基与其活性关系密切,去硫酸或进一步降解,则CCK 活性大大减少;小于 7 肽时则仅有促胃液素活性,因其羧基末端 5 肽结构与促胃液素完全相同。

CCK 在空肠及十二指肠中含量高,在回肠中含量低,脑中也有。脑中主要为 8 肽的 CCK_8,是 CCK_{33} 降解的羧基端产物,在脑脊液中含量远比血液中高得多(见"神经肽"条)。十二指肠内食物如氨基酸、脂肪酸、酸与钙都能促进 CCK 的释放,氨基酸中以苯丙氨酸及色氨酸作用最强。但是肠中胆汁酸升高时可抑制 CCK 在肠内的各种效应。胆碱能神经可能参与 CCK 的释放。

促胰液素 是最早发现的激素,主要促进胰腺分泌碳酸氢盐及水,也能促进胰酶分泌,但却抑制胃酸分泌,它同时抑制促胃液素的分泌,并加速其降解,但不能抑制组胺的泌酸作用。促胰液素与 CCK 相似,能增强幽门括约肌的收缩而抑制胃的排空,也能增强 CCK 的收缩胆囊作用。此外,对肝、肠、肾的血管有扩张作用。

促胰液素结构为单链 27 肽,由十二指肠及近端空肠中的 S 细胞分泌。食糜进入十二指肠因胃酸的作用可促进促胰液素分泌入血,十二指肠 pH 下降到 4.5 时,即开始释放,pH 为 3 时达高峰,pH 回升时,释放减少乃至停止。迷走神经对其释放的直接影响不大,但迷走神经切除后,可升高十二指肠 pH 而影响促胰液素的分泌。除十二指肠外,空肠也可分泌促胰液素。长期十二指肠溃疡患者促胰液素分泌减少,可能是继发于肠粘膜炎症所致。

肠抑胃肽(GIP) 由于能抑制促胃液素及胃酸的分泌而得名,其生理作用是增强胰岛素对血糖的反应,故应名为葡萄糖依赖性胰岛素释放肽。它为一单链 43 肽,其氨基端部分与其胰岛素释放效应有关,而羧基端部分则与其抑胃作用相关。它由十二指肠及空肠的 K 细胞释放,进食后 1h,肠抑胃肽释放达高峰,肠腔内由葡萄糖促进其释放。糖尿病,尤其是肥胖的糖尿病患者分泌肠抑胃肽常增多。

血管活性肠肽(VIP) 此多肽能使血管舒张,降低血压,也能使胃肠道多种括约肌舒张。由于整个消化管从食管至直肠的神经末梢中均有 VIP 存在,因而 VIP 可能参与调节局部血流及消化道运动,肠粘膜及胰液也可能由 VIP 作用而分泌加强。但 VIP 能抑制胃蛋白酶及胃酸的分泌,也抑制促胃液素的释放。静脉输入 VIP 可促进脂肪分解,加强肝糖原异生及糖原分解,故能使血糖升高。此外,VIP 也存于肠粘膜,特别是存在于回肠与结肠的 D_1 内分泌细胞中。

VIP 在血中含量不因进食而升高。胃肠道神经丛的神经元有释放 VIP 的作用,因此属于神经内分泌模式的激素。血管活性肠肽瘤患者的胰岛细胞及血中 VIP 都很高,可导致水泻、低钾血和无胃酸综合征,又称胰霍乱。肠缺血时也可使 VIP 分泌增多。

促胃动素(motilin)　是促进胃肠道及胆囊平滑肌收缩的激素,此类平滑肌细胞上有其特异受体。促胃动素的作用远强于乙酰胆碱,而且用阿托品也不能将其阻滞。它对十二指肠作用最强,可比乙酰胆碱大100倍。对胆囊收缩的作用强度则与缩胆囊肽相近,有利于胆囊的排空,此外也能促进胃蛋白酶的分泌。

促胃动素为单链22肽,含促胃动素的EC细胞主要在十二指肠及空肠上段。进食后分泌增加,30min时血中促胃动素达高峰。酸进入十二指肠也可促其释放,但胰岛素引起的低血糖则可抑制其释放。

铃蟾肽　曾错译为蛙皮素。最初在铃蟾皮肤中发现,测得其结构为14肽,故名铃蟾肽(bombesin),但在人脑、胃贲门及十二指肠中也有其存在。因铃蟾肽有促进促胃液素及缩胆囊肽释放的功能,故可称为促胃液素释放素(GRH),但它能抑制VIP的释放。此外还有促进淀粉酶分泌的作用,并能使胆囊、十二指肠及胃的平滑肌收缩。在脑中作为神经内分泌,它可能具有调节体温及感受痛觉的作用。胃窦及十二指肠中也有此肽活性,可能是通过旁分泌的方式发挥作用的。

肠高血糖素　主要对胰高血糖素氨基端抗体有免疫反应活性,而对其羧基端抗体无反应性,通常以此种免疫活性予以检定,故又称高血糖素样免疫活性,各部分肠内均有,在回肠粘膜中浓度最高,尤其是其L细胞中,此细胞与胰岛A细胞并不相同。从猪小肠中分离出来的肠高血糖素为69肽。从结构上看,其中33—61位片段即为胰高血糖素,因此肠高血糖素实为胰高血糖素原,而肠道L细胞可能缺乏特殊的修饰性降解酶系,以致不能形成胰高血糖素。在作用上,肠高血糖素既不能促进脂肪水解,促进肝糖原分解的作用也很低,肝细胞膜上几乎没有与其结合的受体,其主要作用是对肠道有营养作用。

以上是一些常见的胃肠道激素,关于P物质、神经降压肽、脑啡肽等可参见"神经肽"条,近年来还不断有新的胃肠道激素发现,总数已近50种。

肝

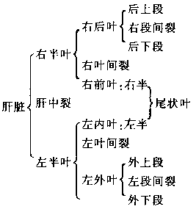
肝(liver)是人体最大的腺体,具有分泌胆汁、储存糖原及生物转化等重要功能,肝在机体中的作用远远超越消化腺的范畴。中国成年人肝脏的重量在男性为1 230—1 450g,在女性为1 100—1 300g,约占体重的2%—2.5%。在新生儿肝脏的体积和重量相对较大,可达体重的5%。

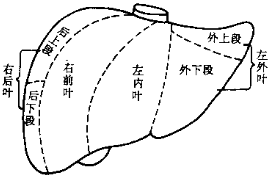
肝的形态和位置　肝外形近似楔形,右端粗厚而钝圆,左端扁薄。肝的大小和各径个体差异很大。成人肝脏男性为高约13cm,宽约19cm,厚约11cm;女性为高约12cm,宽约18cm,厚约10cm。肝的外形与人的体型有一定关系;矮胖的人,其肝较宽,左叶常超过锁骨中线,多呈横位;而瘦长的人,肝的高度较大,左叶常不超过锁骨中线,多呈垂直位。肝的外形轮廓以右叶较为整齐,而左叶变化较大,如呈波形弯曲,切迹明显,极度向后上卷翘等。肝的尾状叶在肝的脏面,可向右下方成异常突起而成畸形,约有3%人的肝脏,其胆囊切迹和胆囊窝均极深,形成外形畸形,且肝内血管的走向也有显著改变。

肝脏分膈面和脏面,膈面前方以镰状韧带附着缘,分为较大的右叶和较小的左叶。脏面朝向左、后、下、右,有H形的两条纵沟和一条横沟。左纵沟前部含肝圆韧带,后部含静脉韧带,两者分别为胎儿时期脐静脉和静脉导管的遗迹。右纵沟前部为胆囊窝,后部为下腔静脉窝,横沟即为肝门。肝的脏面借左纵沟分左、右两叶,右叶还可于右纵沟的左侧、肝门横沟的前方分出方叶,肝门横沟以后分出尾状叶。肝在人体的位置主要位于右季肋部和腹上部,小部分达左季肋部。大部为肋弓所覆蔽,仅在腹上部左、右肋弓间露出,并直接接触腹前壁。

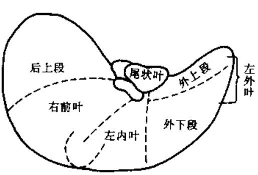
肝的体表投影　肝的上界与膈一致,在右腋中线起自第7肋,至右锁骨中线第5—6肋,至前正中线达剑胸结合,在左锁骨中线稍内侧达第5肋间。肝的下界与右肋弓一致,在右腋中线低达第11肋,沿肋弓下缘至右侧第8—9肋软骨结合处离开肋弓,斜向左上方,经左侧第7—8肋软骨结合处与上界左端相接。在前正中线,肝下界位于剑突下方约3cm处,小儿的肝下界比成人的约低2—3cm。肝的体表投影因体型和肝的形状与大小略有差异。

肝的分叶分段　肝脏以外形标志可分肝左叶、肝右叶、方叶和尾状叶。但依图象诊断和外科手术前病变定位的需要,可将肝内管道进行分叶分段。肝内管道有两个系统:即格利森(Glisson)系统和肝静脉系统。前者包括门静脉、肝动脉和肝管,由第一肝门进出肝脏,三者在肝内行径基本一致,其中以门静脉较粗。门静脉的左右支及其分支都位于肝的叶内或段中。肝静脉系统主要有肝左静脉、肝中间静脉和肝右静脉,都行走在肝的叶裂和段裂内,故可依门静脉支和肝静脉支的行径和相对位置可将肝分左右半肝,五个叶和四个段。左、右半肝是门静脉左、右支分别流注的部分,位于肝中裂的左、右两侧。肝中裂为由下腔静脉左缘至胆囊窝中线的平面,肝中静脉主干行于此裂中。右半肝被右间裂分为右前叶和右后叶。右叶间裂为由下腔静脉右缘至肝前缘和右下缘的交点连线的平面。肝右静脉主干行于此裂中。左半肝被左叶间裂分为左外叶和左内叶。左叶间裂在肝表面的标志,膈面为镰状韧带附着缘稍右侧,脏面为左纵沟,内部标志主要为门静脉左支矢状段(脐段)、右后叶和左外叶各为段间隙分为上、下两段。尾状叶借背裂与其他肝叶分开,亦可被肝中裂分为左、右两半(图1)。





肝的分叶分段前面观



肝的分叶分段上面观

图 1　肝的分叶、分段前面观和上面观

肝管　在肝内的走行和分布范围和肝动脉基本相同。左外叶的上、下段肝管先汇合成左外叶肝管或各自越过门静脉左支矢状段上方,与左内叶肝管合成左肝管,右前叶肝管和右后叶肝管在肝门横沟右端汇成右肝管。左、右肝管在肝门汇成肝总管。左右肝管还收纳尾状叶的肝管。肝细胞分泌的胆汁进入胆小管后,从小叶中央向周边输送,至小叶边缘进入闰管,出小叶后输入小叶间胆管,向肝门方向汇集,至肝门部汇合成左、右肝管,进而合成肝总管,再与胆囊管汇合成胆总管,开口于十二指肠。

肝的血管　肝固有动脉在肝门外分肝左动脉和肝右动脉,肝左动脉再分左内侧段动脉和左外侧段动脉,肝右动脉在肝门右端分前段动脉和后段动脉,肝左、右动脉还发支到尾状叶。肝动脉的来源有时有变异,肝左动脉来自胃左动脉,肝右动脉以来自肠系膜上动脉为多见。

肝门静脉在肝门分左支和右支,左支先位于肝门横沟的左侧部分,后转向前位于左纵沟,肝门静脉右支位于肝门横沟的右侧部分,在其右侧端分前叶静脉和后叶静脉,前叶静脉多向右前或向右再分支,后叶静脉再向后分后上段静脉和后下段静脉。肝门静脉右支和左支横段还向尾状叶分支。

肝静脉主要有肝左静脉、肝中间静脉和肝右静脉。肝左静脉主干位于左段间裂内,主要收集左外叶静脉血。肝中间静脉主干位于肝中裂内,主要收集左内叶和部分右前叶静脉血。肝左静脉和肝中间静脉常以一短支汇入下腔静脉的左前壁。肝右静脉主干位于右叶间裂内,收集右后叶和部分右前叶静脉血,尾状叶的小肝静脉直接注入下腔静脉肝内段下部。

肝的血液循环　肝的血液供应特别丰富,成人肝血流量每分钟达 1 500—2 000ml。其来源有二,即门静脉和肝动脉(图 2)。门静脉是肝的功能性血管,它汇集来自消化管的血液,占肝总血流量的 3/4,内含丰富

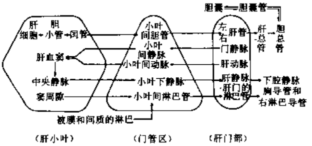


图 2　肝的血液循环、胆汁排出和淋巴回流示意图

的营养物质,供肝细胞代谢、贮存和转化。门静脉进入肝内,沿小叶间结缔组织反覆分支,形成小叶间静脉,其终末与肝血窦相连;肝动脉是肝的营养性血管,它带来了含氧量高的血液,占肝总血流量的 1/4,肝动脉的分支形成小叶间动脉,与小叶间静脉伴行,其终末支也通入肝血窦。小叶间动脉还分出小支,营养被膜、间质和胆管。肝血窦的血液从小叶周边流向中央,在此途中与肝细胞进行充分的物质交换,然后汇入中央静脉。中央静脉的内皮外无平滑肌,仅围以少量结缔组织,有许多肝血窦通入,故有壁薄多孔之特征。中央静脉均自肝小叶的基部穿出,汇入小叶下静脉。小叶下静脉管径较大,管壁较厚,它单独行于小叶间结缔组织中,然后汇合成 2—3 条肝静脉,最后汇入下腔静脉。

肝的淋巴引流　肝淋巴管分浅、深两部,它们在接近肝脏表面处彼此吻合。肝深淋巴管分两组:一组伴门静脉分支行向肝门,大部汇入肝淋巴结;部分注入胃左、右淋巴结或直接注入胸导管。另一组随肝静脉出第二肝门,注入膈上淋巴结和腹腔淋巴结。肝浅淋巴管行于肝被膜下,分肝脏面和膈面两组,脏面的注入肝

淋巴结，膈面多注入膈上淋巴结。

肝的神经支配 肝神经支配来自腹部交感和副交感神经。神经丛从肝门进入，再伴各级血管和肝管而分布。肝动脉和门静脉支仅由交感神经支配，而胆道系统则受双重神经支配。

肝的发生 肝起源于前肠末端。胚胎第4周初，前肠末端腹侧壁内胚层细胞增生，长出一囊状突起，称肝憩室。肝憩室增长发育迅速，长入原始横隔内，其末端呈膨大，分为头支和尾支。头支生长迅速，细胞增生形成许多纵横交错的肝细胞索。肝血窦则是由原始横隔内左右卵黄静脉和脐静脉分支吻合而成，肝细胞索与血管分支相互邻接，间隔排列，形成复杂的网络结构。肝细胞索起初为2—3层肝细胞组成，至胎儿后期或出生前后逐渐演变为单行肝细胞的肝板。胚胎第2个月时，肝细胞之间出现胆小管，与肝索相连的内胚层细胞分化为肝内胆管。原始横隔内的间充质分化形成肝的被膜和肝的间质。

肝憩室的尾支发育为胆囊和胆囊管，肝憩室与十二指肠相连的部分发育为胆总管。它们也一度为实心细胞索，以后从胆总管开始逐渐出现腔隙。如肝内或肝外胆管未形成管腔，胆汁不能排出，则发生胆道闭锁，出现新生儿先天性阻塞性黄疸。胚胎第2个月时，胎肝主要产生红细胞，也产生部分粒细胞和巨核细胞，胚胎第3个月—4个月，肝造血功能达到顶峰，至第6个月以后，胎肝造血组织逐渐减少，造血功能逐渐消失，出生前完全停止。胎肝细胞内粗面内质网、高尔基复合体、线粒体等细胞器非常发达，很早就开始合成和分泌白蛋白等多种血浆蛋白质。此外，还合成甲胎蛋白。

肝的血液循环障碍 在各类肝硬化后期，由于肝组织实质成分的严重损害，肝小叶的重建结节状增生——假小叶形成，导致肝内血管的改建，从而引起门静脉高压和肝功能障碍。引起门静脉高压的机制有：①再生肝结节压迫小叶下静脉使肝窦内血液排出发生障碍（进入肝静脉血流减少），也使门静脉血液进入肝窦受阻。②由于肝实质广泛纤维组织增生、收缩，使肝内血管床（血管网）减少，加上肝小叶中央静脉壁及血窦窦壁增厚或闭塞，使肝内血流量锐减，同时还使肝阻力动脉压力增高。③门静脉与肝动脉之间发生异常吻合，使较高压力的肝动脉血流直接进入门静脉支内，从而造成门静脉压增高。④部分病例中并发肝内、外门静脉血栓形成，后者直接使这些较大的静脉干支发生阻塞，并迅速导致门静脉高压。

再生肝结节及结节周围广泛增生的纤维结缔组织，主要由肝动脉分支供血，它们大多通过异常的肝动脉-门静脉吻合、增生的动脉端毛细血管发挥作用。大量病理实验研究资料还表明，原发性肝细胞性肝癌的瘤结节血供也是由肝动脉提供的，这一事实为经肝内动脉栓塞治疗肝癌提供了形态学基础，但肿瘤的包膜及癌周组织受肝动脉及门静脉双重血供，因此在采用栓塞疗法的同时，为防止残存在包膜内及癌周组织肿瘤的复发，应辅以放疗等其他治疗措施。

由于门静脉主干较短且粗，使来自肠系膜上静脉及肠系膜下静脉、脾静脉血流未经充分混合，沿门静脉右支及左支注入肝脏右叶及左叶。因此，来自回盲部病灶的静脉血引流入肝脏右叶，多在右叶造成病变，如阿米巴性肝脓肿主要发生于右叶。在缺乏胆碱、甲硫氨酸时，来自降结肠等处经肠系膜下静脉引流的营养物质不及来自小肠（由肠系膜上静脉引流入右叶）者多，因此，肝左叶发生营养缺乏性肝硬化病变程度较右叶为重。

肝小叶

肝小叶（liver lobule）是肝的基本结构单位，呈多面形棱柱体，长约2mm，宽约1mm，其中心有一中央静脉贯穿其长轴。肝小叶之间以结缔组织分隔，并有肝门管分支行于其中。人的肝小叶间结缔组织很少，故相邻肝小叶常分界不清，但在若干小叶的角缘处可见到有肝管、门静脉和肝动脉三者皆集中在一起的汇管区。成人正常肝小叶约占整个肝脏体积的96%。肝约有100万个肝小叶。

肝细胞 肝细胞是构成肝小叶的主要细胞成分，约占肝小叶体积的75%。成人的肝小叶中，肝细胞以中央静脉为中心单行排列成板状，称肝板。在肝组织切片上，肝板是以中央静脉为中心呈放射状排列的细胞长索，称为肝索。肝板凹凸不平，互相吻合连续，形成迷路样结构。小叶周边的一层环行肝板比较平整，称为界板。肝板之间为肝血窦，血窦经肝板上的孔洞互相连通，形成网状管道。肝细胞相邻面的质膜局部凹陷而形成微细的管道，称为胆小管。胆小管以盲端起始于中央静脉附近，在肝板内呈放射形通向小叶周边，其分支围绕每个肝细胞，连成网格样结构。

肝血窦 宽大而不规则，窦壁由内皮细胞和肝巨噬细胞组成。血液自肝小叶周边经血窦流向中央，汇入中央静脉。内皮细胞呈扁平状，含核部分略厚，突向窦腔。有许多大小不等的窗孔，孔上无隔膜，常成群分布如筛状。胞质内细胞器较小，但有多量吞饮小泡。内皮外无基膜，只有少量网状纤维附着，内皮细胞间常有较大的间隙。因此，肝血窦是机体内通透性最大的血管之一，血浆中的大部分成分包括各种蛋白质均可通过。肝血窦的强大通透性是肝细胞代谢活动旺盛并与血液积极进行物质交换的形态基础。肝巨噬细胞又称枯否细胞，细胞体积较大，形态不规则，有突起，细胞核体积也大，染色较深，细胞常以其伪足依附于内皮细胞上，或穿过内皮间隙伸入窦周间隙内。电镜下见细胞表面富有皱褶和微绒毛，还有较厚的糖衣，细胞质结构与其他巨噬细胞相似，溶酶体数量多，约占细胞器的

68%，为细胞体积的13.6%，常见吞噬体和残余体。肝巨噬细胞来自血单核细胞，也属单核巨噬细胞系统，是该系统内最大的群体，几乎占全身巨噬细胞总数的50%。肝巨噬细胞有非常强大的吞噬、吞饮能力，尤其在吞噬清除从胃肠道进入门静脉的细菌和异物上起关键作用，构成了一道重要的防线。肝巨噬细胞还可监视、抑制和杀伤肿瘤细胞。它也有处理、传递抗原、诱导免疫反应的能力，但这方面的功能不如脾脏和淋巴结内的巨噬细胞显著。

窦周间隙与贮脂细胞 窦周间隙是指血窦内皮细胞与肝细胞之间的间隙，又称Disse隙。窦周间隙宽约0.4μm，一般光镜下较难辨认。窦周间隙内充满了由肝血窦经内皮细胞窗孔进入的血浆。肝细胞血管面的微绒毛伸入间隙内，漂浮于血浆中。肝小叶内的窦周间隙互相连通，是肝细胞与血液之间进行物质交换的场所。窦周间隙内还散在分布贮脂细胞和少量网状纤维。贮脂细胞是肝小叶内的一种间质细胞，位于窦周间隙和肝细胞间陷窝内，又称Ito细胞。细胞形态不规则，有突起，细胞附近常见网状纤维。在常规染色切片中不易辨认。组织化学或电镜观察，细胞的最主要特点是胞质内有许多大脂滴。胞质内线粒体、粗面内质网和高尔基复合体也较发达，但溶酶体很少。实验证明，贮脂细胞的脂滴内含有维生素A，当给动物以大量维生素A后，贮脂细胞增生，体积也增大，脂滴内显示贮有大量维生素A。贮脂细胞还有产生网状纤维的功能，与肝纤维增生的病理变化有密切关系。

胆小管 由肝细胞间连接成网格状管道的胆小管在普通染色的切片上难以显示，用银染法或ATP酶组织化学染色法却可清楚看到。电镜下，见胆小管管腔直径0.5—1.0μm，腔面有微绒毛。小管周围的肝细胞膜形成紧密连接，封闭胆小管。在正常情况下，肝细胞分泌的胆汁不会从胆小管外溢至窦状隙。胆小管在小叶周边逐渐增粗，并汇集成由数个立方上皮细胞组成的短小管道，称肝闰管(Hering duct)，肝闰管穿过界板，与小叶间胆管连接。

肝门管区 又称汇管区，在肝切片中，肝小叶周围的角缘处，可见较多的结缔组织，其中常见从肝门进出的门静脉、肝动脉和肝管的分支，与此3种管道相伴行的区域称门管区(portal area)。其中，小叶间静脉是门静脉的分支，管径最粗，壁薄，腔大而不规则；小叶间动脉是肝动脉的分支，管径细，壁厚腔小；小叶间胆管，是肝管的分支，管壁是单层立方上皮。三者总称为三联管。门管区内还有小淋巴管和神经纤维。每个肝小叶的周围都有3—4个门管区。

肝脏结构和功能单位的几种概念 关于肝脏结构和功能单位，至今尚有3种不同的意见。各自强调了肝脏的某种功能作为出发点，从而解释肝脏的生理和病理特点。如前所述，以中央静脉为中轴的六面形棱柱体的肝小叶，称经典小叶(classic lobule)，作为肝脏的结构单位已为人们所熟知；以后有人认为肝小叶的划分应与一般外分泌腺一样，以排泄导管为中轴，因而提出了以门管区为中轴的三角形柱状体的小叶概念，称门脉小叶(portal lobule)。Rapoportta研究了肝组织的血液供应和胆汁汇集的范围，提出了以小叶间血管和胆管的终末支为中轴的肝腺泡(hepatic acinus)，这是一种较新的概念，也是肝最小的结构单位(图1)。

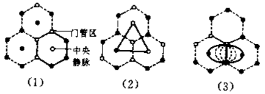


图1 肝脏的三种结构和功能单位示意图
(1)经典小叶 (2)门脉小叶 (3)肝腺泡

经典小叶、门脉小叶和肝腺泡的主要特征

	经典小叶	门脉小叶	肝 腺 泡
形状(横断面)	多边形或六角形	三角形或楔形	椭圆形或菱形
形态学中轴	中央静脉	门管区，特别指小叶间胆管	小叶间血管和胆管的终末支(相邻两个经典肝小叶之间)
周界	大致为六个门管区	三个中央静脉	两个中央静脉
与经典小叶的关系		包括相邻的三个1/6经典小叶，其胆汁汇入同一个小叶间胆管	包括相邻的两个1/6经典小叶
血流方向	从周围(门管区)向中央(中央静脉)	从中央(门管区)向周围(中央静脉)	从中央(门管区和小叶间血管的终末支)向两端(中央静脉)
胆汁流方向	从中央向周围(小叶间胆管)	从周围向中央(小叶间胆管)	从周围向中央(小叶间胆管)
特点与长处	1.突出肝的内分泌功能 2.有助于理解小叶中央坏死的组织学变化(如CCl_4中毒)	1.突出肝的外分泌(胆汁)功能 2.使肝的结构与一般外分泌腺可相互比较	1.最有助于解释肝的血液供应与肝腺泡的分带和代谢梯度的关系 2.有助于说明肝再生的方式 3.有助于理解肝硬化的发生

肝腺泡 肝腺泡是肝的结构单位，是应用肝血管灌注法，根据肝细胞与肝内微循环血流的关系而建立。肝腺泡体积较小，大致为卵圆形，在其横轴上为由相邻门管区发出的肝动脉和门静脉的小分支，而中央静脉则位于腺泡的外周。它以门管区的三联管各发出的一支终末管道为中轴，两端以中央静脉为界。一个经典肝小叶的横切面上，包含有6个肝腺泡的组成部分。根据血流方向和获得营养的先后优劣，肝腺泡分为三个代谢带：1带为靠近中轴血管的部分，3带是靠近中央静脉的部分，2带处于1带和3带之间。处于1带的肝细胞首先接触新鲜血液，能获得充裕的营养和氧的供应，代谢功能活跃，细胞再生能力也较强；3带的肝细胞营养条件较差，易受药物和有毒物质的损害，细胞的再生能力也较差(图2)。肝腺泡概念在肝脏病理学和肝脏毒理学中有一定的实际应用意义。

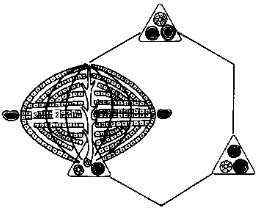


图2 肝腺泡结构

在六边形肝小叶上，中心为中央静脉，汇管区位于周边。功能性肝腺泡以肝动脉为中轴，中央静脉在周边

肝细胞

肝细胞(hepatocyte)是组成肝脏的实质性细胞，也是一种高度分化的细胞，具有各种发达的细胞器。

肝细胞的形态和结构 肝细胞为不规则的多面体形，直径约20—30μm，约有6—8个面，分离的单个肝细胞的体积约为4 900μm^3，表面积约为1 700μm^2。单排肝细胞紧密排列成肝板。肝板内肝细胞相互连接。每个肝细胞至少有两个面和肝血窦相邻，其他面与相邻肝细胞接触，肝细胞之间有胆小管，故肝细胞有三种不同的面：血窦面、细胞连接面和胆小管面。血窦面有许多微绒毛，伸入血窦外面的窦周间隙内，其表面积约占肝细胞表面积37%。肝细胞连接面有各种连接结构，其中，缝隙连接可使相邻肝细胞进行离子交换，信息沟通，从而协调肝细胞的生理功能。肝细胞连接面约占细胞表面积的50%。胆小管面也有微绒毛，约占细胞表面积的13%。

肝细胞核大而圆，位于细胞中央，异染色质较小，着色较浅，核膜清晰，有1—3个核仁。部分肝细胞有双核，还有些肝细胞核体积较大，为多倍体核。根据肝细胞核的DNA含量分析，正常成体肝细胞以四倍体核占优势，约占肝细胞总数的70%—80%，还有少量的八倍体核。

肝细胞质内有丰富的细胞器和内含物，胞质结构可因功能和营养状况不同而有较大变化，特别是糖原和脂类物质。在H－E染色切片中，肝细胞质呈嗜酸性，其中含有散在的嗜碱性颗粒或小体，是由密集的粗面内质网和核蛋白体组成。电镜下，见线粒体数量很多，形态计量测出每个肝细胞约有2 000个左右线粒体，遍布于胞质内，线粒体为细胞旺盛的功能活动不断提供能量，它本身的结构蛋白质更新也较快。肝细胞内粗面内质网丰富，成群分布于胞质内，是肝细胞合成多种蛋白质的基地。血浆中大多数蛋白质，包括白蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原，以及运载铁、激素和有机阴离子的载体蛋白等，均在粗面内质网的核糖体上合成，转运至高尔基体，形成运输小泡，从血窦面排入窦周隙，再进入血窦。肝细胞合成蛋白质的速率很快，往往在摄取氨基酸后数分钟即可合成。滑面内质网也广泛分布于细胞质内，常与粗面内质网和高尔基体相连，具有多种功能。滑面内质网上有规律地排列有多种酶系。肝细胞摄取的许多有机物在滑面内质网上进行代谢，如胆汁合成、脂类代谢、类固醇激素代谢以及由肠道吸收的有机异物(药物、毒物或腐败产物)的生物转化作用。肝细胞内高尔基体发达，每个肝细胞约有50个，它参与各种蛋白质的糖化、贮存及胆汁成分的排泌过程。肝细胞内溶酶体数量也较多。肝细胞吞饮的物质、退化的细胞器或细胞内过剩物质常与溶酶体融合，被水解酶消化、分解。肝细胞内还有一些大小不一的圆形小体——微体，人肝细胞微体呈均质状结构，内含多种氧化酶，可氧化相应的物质。如过氧化氢酶可将代谢中间产物过氧化氢转化为水，以消除该中间产物对细胞的毒性作用。

根据近年来对肝细胞超微结构和酶化学的研究，特别是应用体视学方法对肝细胞微细结构进行形态计量的结果表明，一个肝小叶内的肝细胞并不都是同质性的，不同部位的肝细胞的结构和代谢特点存在差别，这一现象基本上可被肝腺泡理论所解释。

肝坏死 按肝坏死的性质可分为溶解性(多见于病毒性肝炎及阿米巴性肝坏死)及凝固性两种，一般肝坏死以凝固性为主。大量凝固坏死的肝实质由于内源性酶解过程的启动(溶酶体酶的活化)，可继而发生溶解性坏死，多见于急性或亚急性黄色肝萎缩。坏死的范围可分为碎片状坏死、桥接坏死、亚大块坏死和大块坏死。此外，坏死区可因不同的损伤因子、肝小叶内不

同的血供分布形成特定区带状坏死，如缺氧、休克以及四氯化碳中毒时小叶中央区肝组织发生坏死；磷及毒蕈中毒时(由于外源性毒素首先经肝动脉输送到肝腺泡第1区带即相当于经典的小叶周边区)，则多呈小叶周边区坏死。

肝功能

肝脏在体内各种物质的代谢转化中起着重要作用，肝功能(hepatic function)是指肝脏具有代谢、储存、分泌、排泄、生物转化等功能而言。

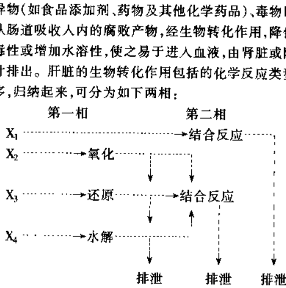
肝脏的代谢功能　肝脏对糖代谢的作用主要在于维持血糖浓度的恒定。由肠道吸收人体内的葡萄糖，首先经门静脉输入肝脏。当输入的葡萄糖浓度增多时，肝脏迅速将葡萄糖合成肝糖原储存起来；反之，当血糖(血中葡萄糖)浓度下降时，肝脏又迅速将糖原分解为葡萄糖，释放入血，补充血糖。肝糖原的储存量是有限的，当储存的肝糖原绝大部分消耗殆尽时，肝脏还能通过糖的异生作用将某些非糖物质如乳酸、甘油、氨基酸等转化成糖原或葡萄糖。血糖浓度的相对平衡对某些肝外组织如大脑十分重要，这些组织本身储存糖原很少，需用大量血中葡萄糖氧化供能，因此对血糖浓度的变化非常敏感。

肝脏对脂类的消化、吸收、运输、分解及合成等过程均起重要作用。肝脏利用脂肪酸的分解产物——乙酰辅酶A为原料合成胆固醇，肝脏是内源性胆固醇生成的主要器官。肝脏又能以胆固醇为原料合成胆盐。胆盐有促进脂类消化和吸收的作用。肝脏又是内源性甘油三酯的主要合成部位，同时血中输入的乳糜微粒残余颗粒中的甘油三酯、胆固醇和磷脂，在其中进行同化和改造，共同组成富含甘油三酯的极低密度脂蛋白(VLDL)和富含胆固醇的高密度脂蛋白(HDL)，将甘油三酯和胆固醇运出肝外；当由食物吸收输入肝脏的甘油三酯过多，或脂肪组织动员过快，或大量脂肪酸输入肝脏在其中合成了大量甘油三酯，而肝内又无足够的磷脂或载脂蛋白与甘油三酯组合成脂蛋白，使之有效地运出，此时，甘油三酯即在肝细胞内堆积，形成所谓的脂肪肝，脂肪肝的形成会影响肝脏的正常功能。肝脏线粒体中富含脂肪酸β氧化酶系，能使脂肪酸氧化分解产生能量。β氧化的产物乙酰辅酶A可在肝内合成乙酰乙酸，并进一步转变成β羟丁酸和丙酮。乙酰乙酸、β羟丁酸和丙酮三者总称为酮体，它们是肝内脂肪酸氧化分解的正常产物，水溶性强，在肝内生成后，由血液运输至肝外组织，作为肝外组织的能源加以利用。但若在饥饿或糖不能被充分利用时，脂肪酸的β氧化加速，酮体产生增多，以至血中出现过高浓度的酮体，即出现酮症。酮体中的乙酰乙酸和β羟丁酸有较大的酸性，酮症患者常伴有血中pH下降，而出现酸中毒。

肝脏中蛋白质代谢十分活跃，它除了合成本身所需要的各种蛋白质外，还能合成大部分血浆蛋白，包括血浆白蛋白、各种α和β球蛋白，还包括纤维蛋白原、凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ等，从而保证了血液的凝固。除了白蛋白外，球蛋白中还包括一些具有特殊运输功能的蛋白质如转铁蛋白、运钴胺素蛋白(运输维生素B_{12})及运输脂类的载脂蛋白，以供各种物质在血液中转运。肝脏富含各种参与氨基酸代谢的酶类，几乎除了几种支链氨基酸外，其他氨基酸如含硫氨基酸、芳香族氨基酸等均主要在肝脏中进行分解，成糖氨基酸还可在肝中转变成糖(糖的异生作用)，成酮氨基酸则可成酮(生成酮体)，以及与其他物质相互转化。此外在肝脏中某些氨基酸还可组成卟啉、嘌呤和嘧啶核苷酸，这些化合物分别是组成血红素和核酸的原料。在氨基酸代谢中，肝脏另一重要的功能，是具有完全的鸟氨酸循环酶系，可将有毒的氨转化为尿素而解毒。氨是神经毒物，若肝脏的鸟氨酸循环发生障碍，当蛋白质进食过多时会出现肝性脑病。

肝脏的储存功能　肝脏是储存多种物质的重要器官，除能将体内吸收的葡萄糖转变成糖原暂时储存外，还能储存多种物质，体内的维生素A有95%储存在肝内，其他如维生素D、K及B_{12}主要也储存于肝内。肝脏以铁蛋白形式储存铁，它是仅次于脾脏的储铁器官。

肝脏的生物转化作用　肝脏可将许多体内产生的活性物质(如激素、代谢终产物)，以及由外界进人的各种异物(如食品添加剂、药物及其他化学药品)、毒物以及从肠道吸收入内的腐败产物，经生物转化作用，降低其毒性或增加水溶性，使之易于进入血液，由肾脏或随胆汁排出。肝脏的生物转化作用包括的化学反应类型很多，归纳起来，可分为如下两相：



$X_1X_2X_3X_4$代表各种产物。氧化、还原和水解等反应是生物转化的第一相反应，结合反应为第二相反应。有的物质只经过第一相反应即可排出，但大多物质常需通过两相反应再排出。例如解热镇痛药非那西丁是一种中性脂溶性化合物，在肝微粒体酶系的催化下，进行氧化性脱乙基反应后产生的乙酰氨基苯酚，虽然增加了极性，但水溶性仍很差，只有与葡糖醛酸结合后才能溶于水随尿排出。许多类固醇激素在发挥其调节作

用之后，在肝内进行生物转化，从而降低或失去活性，此种特异过程叫做激素的灭活。这类激素的转化一般首先由肝微粒体上的细胞色素 P450 酶系催化引起一系列羟化、还原等反应，最后以 C-3 上的羟基与 β 葡糖醛酸或硫酸结合后排出体外。血红蛋白分解产生的血红素加氧形成胆红素后也需在肝中通过第二相结合反应，成为毒性低、水溶性大的结合胆红素随胆汁排出。

必须指出，不少毒物或致癌物质是在肝中通过生物转化后才具有毒性或致癌作用的。如各种有机磷毒物、多环烃类致癌剂都是如此。

肝功能障碍 由于肝脏是物质代谢中心，因此，肝功能障碍时，糖、蛋白质、脂肪、激素及维生素代谢均可发生障碍。

物质代谢障碍 有如下几种：

(1)糖代谢障碍：肝功能障碍时，因肝糖原合成障碍，糖原异生能力下降，及因肝细胞坏死致糖原储备不足，患者空腹时可出现低血糖。严重低血糖可发生低血糖性昏迷，此种情况多见于重症肝炎、晚期肝硬化及肝癌患者，这些患者又因糖原合成障碍，在饱食后可出现持续时间较长的血糖升高，即糖耐量出现降低现象。

(2) 脂类代谢障碍：脂蛋白是运输脂肪的重要工具，而构成脂蛋白不可缺少的磷脂主要在肝内合成。肝功能障碍时，可因磷脂和脂蛋白生成减少致肝内脂肪输出障碍而产生脂肪肝。肝脏也是合成和清除血浆胆固醇的主要器官，是将胆固醇变成胆汁酸的特定场所，肝功能障碍时，可引起胆固醇的形成、酯化及排泄发生障碍，常表现为胆固醇酯减少。

(3) 蛋白质代谢障碍：肝脏是体内合成蛋白质的主要器官。大部分血浆蛋白如白蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原等几乎全部由肝脏合成。肝功能障碍时，血浆蛋白合成减少，尿素合成发生障碍。血浆蛋白中白蛋白减少，而球蛋白由于网状内皮与浆细胞受刺激而增生，合成增多。在白蛋白减少情况下，血浆球蛋白易被絮状反应试剂所沉淀。尿素合成障碍表现为血氨升高。

(4) 激素代谢障碍：许多激素的分解代谢和灭活主要在肝脏进行。肝功能障碍时，肝脏对雌激素灭活减低，体内雌激素水平升高，男性可表现为乳房发育等，女性表现为月经失调等，雌激素过多引起的小动脉扩张，可使患者出现蜘蛛状血管痣和肝掌。由于肝脏对醛固酮和加压素(抗利尿素)灭活减少，可导致水、电解质代谢紊乱。

(5) 维生素代谢障碍：肝脏分泌的胆汁酸盐可协助脂溶性维生素的吸收。肝脏还是储存维生素 A、K 及 B_{12} 的主要场所，并可将胡萝卜素转变成维生素 A。肝病患者可因维生素 A、K 缺乏而表现有夜盲症和出血倾向。

屏障解毒功能障碍 由于生物转化作用减弱，来自肠道的代谢终产物如氨和胺等不能充分转化，可在体内蓄积而发生中毒。

分泌和排泄功能障碍 肝功能障碍时，胆汁分泌或排泄障碍，使小肠内胆汁酸盐浓度下降，引起脂肪和脂溶性维生素吸收不良；另外，胆红素入血可引起各种黄疸。

凝血功能障碍 肝功能障碍时，多种凝血因子(包括因子Ⅰ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ等)的生成减少，因而易发生出血倾向或出血。

肝功能衰竭

肝功能衰竭(hepatic failure)是指由于肝实质细胞功能障碍而引起的一种综合征。该综合征包括黄疸、低蛋白血症、高氨血症、出血、代谢紊乱、神经精神症状乃至昏迷等临床表现。因肝功能严重障碍而出现神经精神症状以至昏迷的称为肝性脑病。本条目重点阐述肝性脑病。

肝性脑病(hepatic encephalopathy)是继发于急性或慢性实质性肝脏疾病的一种神经、精神综合征，是肝功能衰弱的严重表现。急性者可出现一系列神经、精神症状，最后发展为肝昏迷；而慢性肝功能不全患者长时期仅有神经、精神症状，而不发生肝昏迷。

肝性脑病的分类 可分为内源性和外源性两类。内源性肝性脑病是指发生于暴发性肝炎或肝毒性药物中毒等引起广泛性肝细胞坏死后出现的脑病，多呈急性或亚急性发作，一般无诱因。外源性肝性脑病是指在肝硬化、晚期血吸虫病和门-体分流术后的患者，在诱因的作用下，如摄入高蛋白饮食、消化道出血、感染或应用利尿剂或镇静药物后发生的脑病，这类脑病可反覆发作。

肝性脑病的发病机制 主要是由于脑细胞代谢和功能障碍所致，目前对该病的发病机制提出许多学说。

氨中毒学说 此学说认为，肝功能损害和门-体分流引起血氨升高，导致脑代谢紊乱而发生脑病。血氨的正常值为 17.7—59μmol/L(300—1000μg/L)。肝性脑病患者的血氨可高于正常值的 2—3 倍或更高。许多肝硬化患者的神经、精神症状在给予高蛋白或铵盐后引起血氨升高而恶化，而限制蛋白质饮食后病情好转，这些事实表明肝性脑病的发生与血氨升高有明显关系。

人体内血氨升高的原因有：①氨的生成过多。肝硬化病人常有门静脉高压使胃肠道血液回流发生障碍，胃肠道淤血水肿，使胃肠道蠕动、分泌、消化和吸收功能都减弱，肠内细菌生长活跃，蛋白质分解产物氨基酸经肠内细菌的氨基酸氧化酶分解产氨也较多，特别是高蛋白摄入后或食管下端曲张静脉破裂大量血液进

入消化道后产氨更多。肠道中细菌的尿素酶能分解尿素而生成氨，透过肠粘膜入血可使血氨上升。血氨的另一个来源是由肾远端小管上皮细胞分泌，正常时，其所分泌的氨主要与氢离子形成铵离子(NH_4^+)，以铵盐形式从尿中排出。肾小管内尿液的 pH 值降低时，NH_4^+排出增高；反之，pH 值升高时，则 NH_4^+ 排出减少。肝硬化腹水时应用利尿剂而引起碱中毒，可使肾小管上皮细胞产生的氨入血增多。②氨的清除不足。氨在人体内被清除的机制主要是在肝脏内，通过鸟氨酸循环合成尿素经肾排出。肝脏严重损害时，鸟氨酸循环的酶系统亦被累及，鸟氨酸循环受阻，尿素不能有效合成，血氨浓度随之而升高。

氨对中枢神经系统的损害主要是引起脑的能量代谢障碍。血氨升高时，脑内氨也增高，脑内氨主要与α酮戊二酸结合生成谷氨酸，谷氨酸在腺苷三磷酸(ATP)供能下与氨结合生成谷氨酰胺。因此，谷氨酸和α酮戊二酸有消除氨毒性作用，但此时α酮戊二酸因消耗而减少，使细胞内糖的有氧代谢受阻，ATP 生成减少，使脑细胞能量供应不足，遂发生昏迷。也有认为氨可阻碍丙酮酸的氧化脱羧过程，在谷氨酸形成过程中消耗大量的还原型辅酶 I(NADH)，影响呼吸链对氢的传递，导致 ATP 生成不足；此外氨与谷氨酸结合形成谷氨酰胺的过程也大量消耗 ATP 等。

假性神经递质学说　此学说认为蛋白质饮食中含有芳香族氨基酸如苯丙氨酸和酪氨酸，它们在肠道中经细菌脱羧作用可生成苯乙胺和酪胺，此类生物胺正常时在肝脏内经单胺氧化酶作用而被氧化解毒。肝硬化门静脉高压时，胃肠道发生淤血影响食物消化吸收，使肠道下端的蛋白质等未消化的食物量增高。由于肝功能损害，经肠道吸收入门静脉的胺类不能被完全解毒，或由门－体分流途径使大量的胺直接进入体循环，再经血液进入脑组织，在脑神经元内非特异性β羟化酶的作用下，在苯乙胺或酪胺侧链的β位置上加羟基，形成β羟酪胺(羟苯乙醇胺)和苯乙醇胺。这两种胺的化学结构与去甲肾上腺素和多巴胺等正常神经递质相似，称为假性神经递质。它们也可被脑干网状结构或其他部位的肾上腺素能神经细胞突触小体所摄取，并贮存于突触小体的囊泡内。当假性神经递质增多时，竞争性全部取代或部分取代神经末梢内的正常神经递质，但它们的生物学效应远比正常神经递质要弱得多，被释放后不能产生正常的生理作用。由于假性神经递质的干扰，脑功能失常。脑干网状结构内的肾上腺素能神经细胞的上行神经纤维是非特异性投射系统，上行经丘脑后再向大脑皮质投射，其功能与保持清醒状态有密切关系。脑组织内存在假性神经递质而失去正常生理功能，不能使机体保持清醒状态而发生昏睡或昏迷。该学说也有一些事实证明，如一些肝性脑病患者的血液中生物胺含量有增高，并与脑病的严重程度呈明显的平行关系。

胰岛素－血浆氨基酸失衡学说　肝性脑病患者血浆中芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸)和甲硫氨酸因肝中代谢障碍而含量增多，支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸)正常以肌肉代谢为主，不受肝功能影响。正常人血浆内(缬＋亮＋异亮)/(苯丙＋酪＋色)的浓度比值在 3 以上，而在肝性脑病患者中，这个比值下降至 1 以下。因为肝脏疾病时对许多激素的灭活功能减弱，对胰岛素的灭活减弱后，血浆内胰岛素含量增高，胰岛素除具有降低血糖作用外，还具有增加肌肉等组织摄取和利用支链氨基酸的作用。因此，当胰岛素增多时，血浆支链氨基酸含量反而降低。芳香族氨基酸如苯丙氨酸、酪氨酸是在肝脏内进行分解的，在肝功能严重损害时，芳香族氨基酸分解代谢障碍，血中含量升高，进入脑神经细胞的芳香族氨基酸的量也增加。脑细胞内苯丙氨酸及酪氨酸浓度升高后，脱羧形成苯乙胺及酪胺，再经β羟化酶作用，形成假性神经递质——苯乙醇胺及β羟酪胺(鲟胺)。因此，该学说实质上是假性神经递质学说的充实和发展。

硫醇和短链脂肪酸与肝性脑病　硫醇是甲硫氨酸在肠内经细菌作用产生的毒性较强的含硫化合物。正常时，硫醇是在肝脏内被氧化解毒的。肝功能严重损害时或门－体循环形成后，硫醇可经肝脏或门－体循环进入体循环内。现已证实肝性脑病患者的血中甲硫醇(CH_3SH)浓度可比正常人高 4 倍。肝硬化病人服用较多的甲硫氨酸后，血液中甲硫醇和二甲硫醇的含量增高，可诱发脑病的发生。硫醇经肺循环由肺内呼出时，可引起肝臭。动物实验还证实硫醇有增强铵盐等毒性作用，硫醇可促进应用铵盐的动物发生昏迷。

肝功能受损的患者血液和脑脊液中短链脂肪酸量高于正常，肝性脑病发生时其含量则更高。在实验动物内注射大剂量的短链脂肪酸可诱发昏迷。体外实验证实短链脂肪酸可干扰神经后电位，即影响神经兴奋后的恢复过程。有人认为它能抑制氧化磷酸化作用和降低膜的运输功能。短链脂肪酸来自摄入的饮食，肝功能受损后对脂肪酸的清除功能减弱；另一方面血浆白蛋白减少，使能与白蛋白相结合的脂肪酸的量减少，增强短链脂肪酸进入细胞。短链脂肪酸也有增强氨毒性的作用，它还可干扰氨合成尿素和阻止氨与α酮戊二酸生成谷氨酸等过程。

色氨酸与肝性脑病　色氨酸经肠道的细菌作用生成吲哚和甲基吲哚。高浓度的吲哚可抑制脑细胞的生理活动。5－羟色胺(5－HT)是色氨酸衍生的胺类，脑组织内 5－HT 量升高对脑有抑制作用，它可能是肝性脑病发生的因素之一。脑内 5－HT 量的多少取决于脑内色氨酸浓度高低，与结合型和游离型色氨酸的比值也有密切关系。如果血液中游离型色氨酸浓度增高，进入脑内色氨酸的量也高。在肝功能受损害时，肝

脏对色氨酸分解功能也减弱，肝细胞大量坏死时，可使大量的色氨酸释放入血内。肝功能损害时，白蛋白合成也减少，使结合型色氨酸水平降低，游离型的量增高。

γ氨基丁酸与肝性脑病　γ氨基丁酸(GABA)是抑制性神经递质。在急性肝性脑病病人，血清 GABA 水平比正常人高出 10 倍，脑神经元突触后膜上的 GABA 受体密度也增加，增加脑对 GABA 介导的中枢抑制的敏感性。近来发现在肝功能衰竭时，脑内 GABA 受体复合体上还可出现对某些诱发昏迷的药物(如苯二氮草类)结合位点的增加，从而增强了脑对这类中枢神经抑制性药物的敏感性。

低血糖、脑水肿与肝性脑病　①低血糖：肝脏受损时，对糖原生成和糖原异生作用都减弱，病人易出现低血糖性昏迷。②脑水肿：某些急性肝功能衰竭病人可出现脑水肿，严重的颅内压升高可引起神经精神症状和昏迷，脑水肿的发生与毒物或缺氧而致钠泵失效有关。

肝性脑病的发病机制较为复杂，可能是多种有害因素综合或协同作用的结果，肝性脑病在不同病例中，其发病机制也可各不相同，不同的病人其诱发因素可完全不同，因此，对肝性脑病应采取具体病人具体分析，治疗须采用综合性措施。

胆囊与胆道

胆囊(gall bladder)是肝的附属器官，肝细胞分泌的胆汁在胆囊内贮存和浓缩，胆汁经胆道(bile duct)流入十二指肠，协助食物消化。

胆囊和胆道的组成和位置　胆囊位于肝右叶下的胆囊窝内，胆囊有贮存和浓缩胆汁的功能，容量约为 40—60ml。胆囊可分胆囊底、体、颈三部，胆囊底微露于肝的前下缘，它的体表投影在右腹直肌外缘和肋弓交界处。胆囊体和底无明显分界，它在肝门右端附近续于缩细的胆囊颈，常以直角向左下弯续于胆囊管，胆囊管粘膜形成螺旋襞，可控制胆汁的进出，胆结石亦可因螺旋襞的阻碍而滞留于此处。

肝外输胆管道即胆道将肝脏分泌的胆汁输送到十二指肠的管道。左、右肝的小胆管逐步汇合成肝左管和肝右管，出肝门后汇成肝总管，肝总管长约 3cm，它与胆囊管合成胆总管，胆总管长约 4—8cm，直径 6—8mm，它在肝固有动脉右侧和门静脉前方下行于肝十二指肠韧带中，向下经十二指肠上部后方，胰头和十二指肠降部之间，进入降部的左后壁，在此处与胰管汇合，形成略膨大的肝胰壶腹(Vater 壶腹)，开口于十二指肠大乳头的顶端，在肝胰壶腹的周围有平滑肌包绕称肝胰壶腹括约肌(Oddi 括约肌)，以控制胆汁和胰液的排放。

胆囊和胆道的组织结构

胆囊　胆囊壁由粘膜、肌层和外膜组成。粘膜有许多高而分支的皱襞突入腔内，胆囊收缩时，皱襞高大明显，充盈扩张时皱襞减少或消失。粘膜上皮为单层柱状上皮，上皮细胞的侧缘常有连接复合体，细胞的表面有许多微绒毛。细胞核呈卵圆形，位于基部，核上区有高尔基复合体，线粒体较多，体积较小，粗面内质网发育好，细胞顶部胞质富含脂滴，并有少量粘液颗粒。上皮细胞以吸收功能为主，也有一定分泌作用。粘膜固有层富有血管。肌层较薄，多为斜行排列，肌束间有丰富的弹性纤维。外膜为较厚的疏松结缔组织，表面大部覆以浆膜。胆囊颈部逐渐变细与胆囊管连接。颈部与胆囊管的粘膜形成许多螺旋形或半月形皱襞，单层柱状上皮内有少量杯状细胞，固有层内有少量粘液腺，肌层较厚，以环行为主。胆囊有贮存和浓缩胆汁的功能，胆囊腔的容积约 40—60ml。上皮细胞吸收胆汁中的水分和无机盐，使胆汁浓缩 4—10 倍。胆囊的收缩排空受激素的调节，进食后尤其在进食高脂肪食物后，小肠内分泌细胞分泌缩胆囊肽，经血流至胆囊，刺激胆囊肌收缩，排出胆汁。

胆管　肝内胆管为单层立方上皮，管壁无平滑肌，仅以少量结缔组织包绕，近肝门处胆管壁开始有平滑肌。肝外胆管壁逐渐增厚，胆总管壁由粘膜、肌层和外膜组成，粘膜上皮为单层柱状上皮，有杯状细胞，固有层含粘液腺，肌层平滑肌排列不规则，有斜行和纵行肌束，纵行平滑肌收缩可使胆管缩短、扩张，利于胆汁通过。胆总管末端与胰管连合之前环行平滑肌增厚，形成胆总管括约肌，有控制胆汁排出作用。括约肌收缩时，胆汁排出受阻，胆汁贮存于胆囊内；当胆囊受刺激收缩时，括约肌扩张，胆汁排出。胆总管与胰管汇合穿入十二指肠肠壁处，局部扩大形成肝胰壶腹，开口处环行平滑肌发达，形成肝胰壶腹括约肌。肝胰壶腹括约肌如持续收缩，可使胆汁返流入胰，从而发生胰腺炎。

胆囊和胆管的病变　胆囊和胆管的常见病变有胆囊炎、胆石症和胆管炎等。胆囊炎有急性和慢性两种；胆石症大多原发于胆囊，也可发生于胆管，结石人胆道可引起胆绞痛及阻塞性黄疸；肝内胆管炎有化脓性和硬化性两种。肿瘤性病变有胆囊癌和胆管癌，胆囊癌为胆囊上皮恶性肿瘤，多见于女性；胆管癌有壶腹部癌，多见于男性，造成胆总管受压迫而产生阻塞性黄疸。

阻塞性黄疸　无论是肝内毛细胆管、小胆管，或肝外的肝胆管、胆总管、肝胰壶腹等处发生阻塞，阻塞上方的胆管内压力不断增高，胆管扩张，终致胆小管与毛细胆管破坏，胆汁中胆红素返流入血中，从而出现黄疸。根据阻塞部位，阻塞性黄疸可分为肝内性与肝外性两类，区别肝内性与肝外性阻塞性黄疸，在临床治疗上具有重要意义，前者进行内科治疗，后者必须行外科

手术去除阻塞。

胆汁与胆石

肝脏的分泌液称为胆汁(bile)。从肝细胞刚分泌出来者为肝胆汁,呈金黄色或橙色,固体成分仅占3%,水分占97%,比重约1.010,呈弱碱性。人体肝脏每日分泌肝胆汁量约600—1 100ml。肝胆汁进入胆囊后,其中水、盐等成分可被胆囊壁部分吸收,使胆汁浓缩,固体成分可占16%,比重可升高至1.040,呈暗褐色,具有弱酸性成为胆囊胆汁。胆汁中含胆汁酸盐(胆盐),具苦味,含粘蛋白而具有粘稠性,稍偏碱性。胆汁的主要特征性成分是胆汁酸盐和胆红素,此外尚含有胆固醇、磷脂酰胆碱、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cl^-、HPO_4^{2-}、HCO_3^-等离子成分,也含有蛋白质、酶、尿素及生物转化后从肝脏排泄的毒物、异物及重金属盐等。胆汁中的胆固醇、胆色素等化合物如在胆道内沉积,可形成结石,称为胆石。

胆汁的主要成分 胆汁酸、胆色素及胆固醇等是其主要成分。

胆汁酸 胆汁酸与Na^+或K^+结合物称为胆盐,它是胆汁中的重要成分。胆汁中的胆汁酸呈游离型和结合型。人体中的游离胆汁酸主要有胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸和石胆酸,它们分别和甘氨酸或牛磺酸结合形成各种结合胆汁酸。胆酸和鹅脱氧胆酸在肝脏中由胆固醇转化而成,然后再与甘氨酸或牛磺酸起结合反应成结合胆汁酸,随胆汁分泌到肠道。这种由胆固醇直接转化生成的胆汁酸及结合胆汁酸属于初级胆汁酸。初级胆汁酸在小肠下段及大肠中受肠道细菌作用,转变成次级胆汁酸,包括脱氧胆酸和石胆酸。初级胆汁酸和次级胆汁酸都能与Na^+或K^+结合成胆盐。胆盐对脂类的消化吸收有重要功能:①它是体内胆固醇排出的形式。每日约有0.4—0.6g胆汁酸由胆固醇转变生成,并排出体外。②使脂肪乳化,有利于胰脂酶发挥作用。它直接激活胰脂酶,促进脂肪消化。③在肠道中与甘油单酯、磷脂、胆固醇组成混合微团,有利于脂肪的吸收。④在胆汁中与磷脂酰胆碱(卵磷脂)、胆固醇形成可溶性复合物,防止胆固醇在胆囊中沉积。⑤促进脂溶性维生素的吸收。

胆色素 胆汁中胆色素包括胆红素及其前体胆绿素。人胆汁中主要是胆红素,呈黄褐色,是胆汁颜色的来源。它是体内含血红素为辅基的血红素蛋白(主要是血红蛋白)中血红素部分在肝、脾、骨髓中经网状内皮细胞加氧酶等降解而产生的废物,经肝细胞摄取、结合,再排泄入毛细胆管,成为胆汁的特征性成分,胆汁中主要是与葡糖醛酸结合的结合胆红素。

胆固醇 肝脏是体内合成胆固醇的主要器官,体内各组织胆固醇在代谢时也随脂蛋白转运到肝细胞进行排泄。在肝脏中部分胆固醇转化为胆汁酸,以胆盐形式随胆汁排出,同时,通过胆盐的作用,使胆汁内胆固醇以微团形式而呈可溶解状态,以利于随胆汁排泄。磷脂酰胆碱在胆汁中含量较多,也协同作用而增强胆固醇成溶解状态,有利于胆固醇经胆汁排泄。正常人胆汁中胆固醇约占其固体成分的3%—6%,绝大部分是游离型胆固醇,而胆盐则占固体成分的50%—70%,磷脂酰胆碱也占固体成分的25%—30%,皆有利于胆固醇的排泄。

胆汁的分泌和排出 胆汁由肝细胞不断生成,持续由肝管流出,再经胆总管而排出到十二指肠;也可由肝总管转运到胆囊管,再储存于胆囊中,脂类消化吸收时排出胆囊胆汁至十二指肠,发挥其作用,此种分泌和排出受神经及体液因素的调节。

神经调节 进食时,进食活动或食物对胃、肠的刺激,均可通过反射,引起迷走神经兴奋,导致肝胆汁分泌有所增加,又能促进胆囊收缩,加强胆囊胆汁的排出;此外,还可通过促胃液素分泌增加而间接增强肝胆汁的分泌。

体液调节 胆汁的分泌及排出主要有下列体液因素参与作用:

(1) 促胃液素:血液中促胃液素直接作用于肝细胞,可促进肝胆汁分泌;此外,促胃液素作用于胃而胃酸分泌增多,再进一步作用于十二指肠粘膜而释放促胰液素,导致肝胆汁分泌增强。

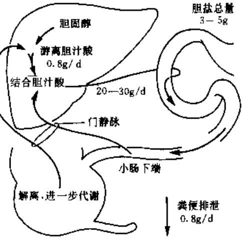
(2) 促胰液素:能增加肝胆汁的分泌量及碳酸氢盐的分泌,但不能增加胆盐的分泌。

(3) 缩胆囊肽:能引起胆囊的强烈收缩及肝胰壶腹括约肌(Oddi括约肌)的舒张,因此使胆囊胆汁排出。

此外,胆汁酸的肠肝循环也有促进肝胆汁分泌的作用。

胆汁酸的肠肝循环 在肝脏内由胆固醇转化而生成的初级胆汁酸,随胆汁排到小肠,在小肠上部促进脂类的消化和吸收后,有一部分在小肠下部受到细菌作用转变成次级胆汁酸(脱氧胆汁酸和石胆酸)。95%以上的胆汁酸可在小肠被重吸收,经门静脉入肝,再随胆汁分泌至肠道,反覆被利用。每日由胆固醇转化生成的胆汁酸仅约0.4—0.6g,这补足了每日未被重吸收而从粪便中排出的胆汁酸量,其中主要是难溶于水的石胆酸,一般在胆汁中的胆汁酸的量约为3—5g,其中胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸占的比例约为1.1:1.0:0.6。为了满足正常人体脂类物质的消化和吸收,每日需要16—30g的胆汁酸,因此胆汁酸每日需要进行6—10次肠肝循环(图)。

胆石 胆固醇和胆色素等化合物因某种原故溶解度降低,而在胆道内沉积出来,形成大小不等的结石,称胆石。胆石的主要化学组成有胆固醇、胆色素、胆汁酸、基质蛋白质及钙离子等。依照胆石的主要组成成



胆汁酸的肠肝循环

分含量不同可分为胆固醇系胆石、胆红素系胆石和其他胆石。若以成因分类可分为炎症性胆石、代谢性胆石、混合胆石和淤积胆石。

(1) 胆固醇系胆石：胆固醇系胆石含有一个蛋白质和胆红素组成的核心，周围沉积着胆固醇，游离胆固醇不溶于水，它依靠胆盐和磷脂酰胆碱形成混合微团，而溶于胆汁的胆固醇、胆盐和磷脂酰胆碱三者的量必需保持一定比例，才能使混合微团稳定，倘若胆固醇的量过高或胆盐及磷脂酰胆碱的量减少，都会破坏它们之间的正常比例，此时胆汁即成为胆固醇饱和或过饱和的致石性胆汁，在这种胆汁中会出现微细结晶胆固醇。当胆固醇含量继续增加，它将以糖蛋白为基质沉积，成为肉眼可见的结石。

(2) 胆红素系胆石：胆红素在肝脏中与葡糖醛酸结合成水溶性的葡糖醛酸胆红素或二葡糖醛酸胆红素排至胆道。在胆道受寄生虫或细菌感染，胆汁中存在着活性较强的β葡糖醛酸苷酶时，结合胆红素被水解生成游离胆红素，游离胆红素可与钙离子结合形成不溶性的胆红素钙而沉积下来，成为结石。

胰腺

胰腺(pancreas)是仅次于肝的第二大消化腺，是兼有外分泌和内分泌功能的腺体。胰腺色灰红，质柔软，重约75g。在胃的后方，相当于第一、二腰椎体的高度，横贴于腹后壁，可分头、颈、体、尾四部，各部的高度和厚度测量如下表。

胰腺各部测定

	头	颈	体	尾
高度(mm)	50.43	24.76	26.10	21.84
厚度(mm)	21.70	9.50	13.24	13.05

胰腺的位置 胰头位于第二腰椎的右侧，下腔静脉的前方，被十二指肠的“C”形凹槽所包绕，其下份向左侧突出位于肠系膜上静脉的后方称钩突。胰颈为胰腺最薄处，前方邻接胃的幽门部，后面邻接肠系膜上静脉和门静脉的起始部，体尾两部无明确的分界线，胰体前面隔网膜囊与胃后壁相邻，后方与腹主动脉、脾静脉、左肾静脉、左肾、左肾上腺相邻，胰尾伸向左上，直达脾门。胰管位于胰实质内偏后方，自胰尾沿胰管轴右行，沿途汇集各小叶的导管，最后与胆总管共同开口于十二指肠大乳头。在胰头上部，常存在副胰管，它由胚胎时背胰导管近侧份遗留而来，开口于十二指肠小乳头。

胰腺的血管、淋巴和神经 胰头血供主要来自胰、十二指肠下动脉，颈、体尾的血供主要来自脾动脉的胰支、胰大动脉、胰背动脉和胰尾动脉等。胰头颈部的静脉血经胰十二指肠上、下静脉及肠系膜上静脉，胰体和胰尾的静脉血经脾静脉，最后汇入门静脉。胰的淋巴管主要入胰淋巴结、胰十二指肠淋巴结及肠系膜上淋巴结等，胰的神经支配为内脏大神经，在腹腔神经节换元后，其节后纤维与副交感(迷走)神经经腹腔丛、肠系膜上丛和脾丛分布于胰腺。

胰腺的发生 胰腺发生自前肠末端内胚层细胞。胚胎第4周初，在肝憩室发生的同时，前肠末端内胚层向外生长，形成两个芽形突起，靠肝憩室下方的为腹胰，背侧壁的为背胰。背胰生长快，体积较大。背、腹胰细胞不断增生、分化，形成腺泡和各级导管。由于十二指肠襻的转位，也造成背、腹胰的位置移动，并逐渐融合成一体。与此同时，部分内胚层细胞脱离细胞索，在腺泡之间分化形成许多胰岛。若腹胰和背胰愈合异常，形成一环形胰，环绕十二指肠，可导致十二指肠梗阻或压迫胆总管。

胰腺的组成和结构 胰腺由外分泌和内分泌两部分组成，外分泌部由腺泡和导管组成，组成胰腺大部，内分泌部称胰岛。

外分泌部 为浆液性复管泡状腺。组成腺泡的腺细胞呈锥体形，基底面有基膜，无肌上皮细胞。胞核圆形，近基底部，基部胞质内含丰富的粗面内质网和核糖体，合成的蛋白质是酶的前体，经高尔基复合体形成分泌颗粒，即酶原颗粒，聚集在细胞顶部。在腺泡腔面，有一些扁平或立方细胞，其体积小，染色浅，核圆形，称泡心细胞。泡心细胞延伸入腺泡腔的闰管上皮细胞。胰腺分泌物中含多种消化酶，其中有的酶以酶原形式分泌。腺细胞还分泌一种胰蛋白酶抑制因子，可阻止胰蛋白酶原在胰腺内激活。腺泡以泡心细胞与闰管相连。胰腺的闰管较长，无分泌管。闰管增粗汇合成小叶间导管，后者管壁为单层立方或低柱状上皮，有散在的杯状细胞和内分泌细胞。小叶间导管继而汇合成一条主导管，在胰头部与胆总管汇合，开口于十二指肠的乳头。主导管为单层高柱状上皮，有较多杯状细胞。

导管上皮细胞可分泌水和钠、钾、磷酸盐等电解质。胰液的分泌受神经和体液的调节。腺泡周围有交感、副交感神经末梢分布，副交感神经促进腺细胞分泌，交感神经使腺细胞分泌减少。消化管的内分泌细胞分泌的促胰液素(secretin)主要作用于导管上皮细胞，使其分泌大量水和电解质，使胰液量增多；促胰酶素促使腺细胞分泌大量胰酶。

内分泌部　胰岛是由内分泌细胞组成的许多细胞索和细胞团，分布于腺泡之间，特别在胰尾较多。成人胰腺约有100万个胰岛，大小不等，细胞间有丰富的有孔型毛细血管，细胞产生的激素可直接释放入血。胰岛内分泌细胞有多种类型，人胰岛主要有A、B、D、PP四型细胞。

A细胞约占20%，体积较大，多分布于胰岛的外周部，胞质内分泌颗粒较大，有致密核心，颗粒膜与核心之间有密度较低的晕。A细胞分泌高血糖素，能促进肝细胞及肌纤维内的糖原分解，抑制糖原合成，使血糖升高。

B细胞数量最多，占70%左右。细胞较小，多位于胰岛的中央部，胞质内的分泌颗粒大小不等，人和鼠等的B细胞颗粒内常见杆状或不规则形结晶小体，小体与膜之间有较宽的间隙。B细胞分泌胰岛素，能促进血液内的葡萄糖进入细胞内，促进糖原合成，使血糖降低。

D细胞数量较少，约占总数的5%。胞质内也有分化颗粒，颗粒呈均质状。D细胞散在于A、B细胞之间，并与A、B细胞紧密相贴，细胞间有缝隙连接。D细胞分泌的生长抑素，可能以旁分泌方式直接作用于邻近的A细胞或B细胞，或通过血液循环后再作用于A、B细胞，调节A、B细胞的分泌功能。A细胞和B细胞之间也可能以旁分泌作用相互调节。

PP细胞是近年来发现的人和某些动物胰岛中存在的、能分泌胰多肽的细胞，数量很少，胞质内也有分泌颗粒。胰多肽能抑制胃肠运动，减弱胆囊收缩。

在某些动物的胰岛内，还发现其他一些类型的内分泌细胞，如D_1细胞、G细胞等。从胰岛的内分泌细胞来看，除B细胞外，其他细胞也见于胃肠道内，它们结构相似，都能合成和分泌肽类或胺类物质，因此认为胰岛内分泌细胞也属APUD系统。胃、肠、胰这些性质类似的内分泌细胞归纳成胃肠胰内分泌系统，简称GEP系统。

胰腺的病变　胰腺的常见病变有胰腺炎，是多种原因引起胰腺导管阻塞、胰液外溢、胰组织自我消化并引起炎症及纤维化。急性胰腺炎主要与胆道疾病有关，胰组织出现大片坏死伴出血；慢性胰腺炎可来自急性胰腺炎反覆发作，也可能与慢性胆道疾病等有关。常见的胰腺肿瘤有胰腺癌，起自导管上皮，以胰头部为多见。胰岛细胞瘤为良性内分泌性肿瘤。

胰液

胰液(pancreatic juice)是由胰外分泌腺的腺泡细胞和胰导管上皮细胞所分泌的具有很强的消化能力的消化液。人每日分泌量约为1 500ml。胰液是无色、无味，pH为7.8—8.4的碱性液体，其渗透压和血浆相等。

胰液的成分和作用　胰液中的无机物中主要是水、碳酸氢盐和Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-多种离子，有机物中主要为各种消化酶和一些抑制因子。胰液中的消化酶主要有下列几种：

(1) 胰淀粉酶：属α淀粉酶，最适pH为6.9，水解淀粉效率高，速度快，终末产物主要是麦芽糖。

(2) 胰液的脂类水解酶：有多种：①胰脂酶：可催化甘油三酯水解，释出脂肪酸及甘油单酯。尚有辅脂酶，在胆盐存在的条件下，与胰脂酶结合，协助它消化脂肪。②酯酶：在胆盐存在的条件下，水解胆固醇酯和短链甘油三酯。胰液中的磷脂酶A_2，被胰蛋白酶激活后，可水解磷脂酰胆碱，成溶血磷脂酰胆碱及脂肪酸。

(3) 胰液的蛋白水解酶：种类很多，包括胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和弹性蛋白酶，它们都属于内切酶，能水解蛋白质内部肽链。胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶共同作用可将蛋白质分解为多肽和氨基酸。胰凝乳蛋白酶还有凝乳作用。肽链外切酶包括羧基肽酶A和羧基肽酶B，能水解肽链羧基端链。胰液中还有核酸酶，分解核酸。酶蛋白由腺泡细胞合成和分泌，腺泡细胞有很强的合成能力。当促泌物(如乙酰胆碱和缩胆囊肽)与细胞膜上的受体结合时，引起胞液内Ca^{2+}升高，导致胰酶分泌。初分泌出的各种蛋白酶原无活性。肠液中的肠激酶可将胰蛋白酶原激活为胰蛋白酶，胰蛋白酶又可使胰凝乳蛋白酶原和胰蛋白酶原、弹性蛋白酶原及羧肽酶原等转变成有活性的酶。

正常情况下，胰蛋白酶不消化胰腺本身，除了胰酶是以酶原形式分泌外，还因胰液中有一些抑制因子存在，如抗胰蛋白酶，它能与胰蛋白酶结合使其丧失活性，它也部分地抑制胰凝乳蛋白酶活性。

(4) 胰液中的水及碳酸氢盐、Na^+、K^+等无机离子：主要由胰导管细胞分泌。碳酸氢盐的作用是中和进入肠道的胃酸，为肠道内的消化酶活动提供最适宜环境。碳酸氢盐还保护肠粘膜免受胃酸的侵蚀。碳酸氢盐的浓度随分泌率而变化。胰液中钠和钾的浓度不依赖于分泌速度，而是与它们在血浆中的浓度近似，所以胰液几乎等渗。碳酸氢盐分泌的机制是：血浆扩散入细胞内的及由细胞代谢产生的CO_2扩散入胰导管腔，在碳酸酐酶的催化下与H_2O结合成H_2CO_3，H_2CO_3再分解成H^+和HCO_3^-，H^+被腔面膜上的H^+-Na^+泵泵入细胞内与Na^+耦联交换，Na^+逆浓度梯度进入管

腔与 HCO_3^- 形成 $NaHCO_3$。进入细胞内的 H^+ 被底面膜上的 H^+-Na^+ 泵泵入血浆。K^+ 被底面膜的 K^+-Na^+ 泵入细胞，然后顺电化学梯度扩散入管腔，K^+ 的运动促使 Cl^- 从血浆进入细胞再入管腔。水随 Na^+ 所形成的渗透压梯度被动转运入管腔。促胰液素与胰腺管细胞受体结合，使细胞膜上腺苷酸环化酶活性升高，细胞内 cAMP 增多，进而引起导管细胞分泌。

胰液分泌的调节 胰液分泌受神经和体液双重控制，但以体液调节为主。

神经调节 支配胰腺的传出神经为迷走神经和内脏神经。迷走神经的节后纤维支配胰腺腺泡细胞和导管的平滑肌细胞。刺激迷走神经外周端可引起胰腺分泌，其特点主要是增加胰液中酶的含量。这一效应能被阿托品所阻断。刺激迷走神经有时使胰液流出停止，这时由于较大导管的平滑肌收缩所致。支配胰腺的内脏神经在腹腔神经节换元后，其节后纤维分布于胰腺血管。在内脏神经中还有一些分泌纤维，刺激支配胰腺的内脏神经，可使胰液分泌增加，也可使其减少。由于其分泌增加的现象可被阿托品阻断，因此认为在内脏神经中含有胆碱能分泌纤维；至于减少分泌的作用，则是由于肾上腺素能纤维使血管收缩的结果。

在空腹和缺乏与食物有关的刺激时，胰液并不分泌。进食可引起胰腺的分泌活动，包括条件反射性和非条件反射性的分泌。传出神经是迷走神经。神经性胰液分泌的特点是水和碳酸氢盐的含量很少，而酶的含量甚多。神经性分泌在整个消化期胰液分泌反应中只占很小部分，其作用可能是将贮存的酶动员出来，和调整胰腺的血液供应，为以后的分泌作好准备。

食物入胃后继续刺激胰液分泌。扩张猫的胃体或胃窦部，胰液分泌即增加；切断迷走神经后，扩张胃体对胰腺的刺激作用虽然消失，但扩张胃窦对胰腺的刺激作用却仍然存在。目前认为，扩张胃体所引起的是胰液分泌增加，这是神经反射性的；而扩张胃窦所引起的则是胰酶分泌的增加，这很可能是由胃窦释放的促胃液素引起的。

体液调节 食物进入小肠后，引起大量胰液分泌。这种胰液分泌是由小肠粘膜释放的促胰液素和缩胆囊肽－促胰酶素(CCK－PZ)而引起的。胃酸主要引起促胰液素的释放。蛋白质分解产物和脂肪在小肠内则主要引起 CCK－PZ 的释放。促胰液素是由 27 个氨基酸残基组成的一种多肽类激素。用免疫荧光技术证明，产生和释放促胰液素的细胞位于十二指肠和空肠上段，在隐窝和绒毛之间的移行地带，这种细胞属于内分泌多肽类细胞，称为 S 细胞。引起促胰液素释放的因素(由强至弱，顺序排列)有盐酸、蛋白质分解产物(胨、氨基酸混合液)、脂酸钠。盐酸是引起促胰液素释放的最强因素。促胰液素主要作用于胰腺小导管的上皮细胞，使其分泌大量水分和碳酸氢盐，因而使胰液分泌量大为增加，而酶的含量却很低。缩胆囊肽－促胰酶素是由十二指肠和小肠上段粘膜释放的另一种多肽激素，由 33 个氨基酸残基组成，其 C 端的五个氨基酸序列与促胃液素相同。促使 CCK－PZ 释放的因素，按其强弱次序为蛋白质水解产物、脂酸钠、盐酸、脂肪。CCK－PZ 对胰液分泌的作用主要是促进胰液中各种酶的分泌，而对胰液的排出量(水和碳酸氢盐的排出)的作用则很弱。促胰液素和 CCK－PZ 的释放不依赖于肠管的外来神经。另一值得注意的现象是促胰液素和 CCK－PZ 有相互加强的作用。在小肠中，引起促胰液素和 CCK－PZ 释放的刺激物并非长时间存在的。当胰液流入小肠后，盐酸即迅速被碳酸氢盐所中和，食物及其分解产物即被胰酶分解并随后为小肠吸收，从而都失去刺激促胰液素和 CCK－PZ 释放的作用，这表明在刺激物与其所产生的胰液分泌之间，也存在着负反馈的自动调节。

胰液分泌调节障碍 胃泌素瘤综合征(Zollinger－Ellison 综合征)的病人和慢性肾功能衰竭病人的血浆内促胰液素的浓度明显增高，这是由于患病的肾脏对促胰液素的分解、灭活能力减弱所致。小儿腹腔疾病时包含有 S 细胞(促胰液素分泌细胞)的肠粘膜发生增殖性变化，也可引起促胰液素大量分泌。在慢性胰腺炎和腹腔疾病时，缩胆囊肽的刺激效应降低，使胰液减少；相反，在肠过敏性综合征时，缩胆囊肽的反应性增高，胰液的分泌也增多。

腹膜

腹膜(peritoneum)是人体内面积最大的浆膜，覆盖于腹盆壁内面和腹盆腔内各器官的表面，薄而光滑，呈半透明状，由单层扁平上皮和结缔组织构成。

腹膜的组成 根据腹膜被覆部位的不同，将腹膜分为壁、脏两层，两者在一定部位相互延续。壁腹膜或腹膜壁层衬于腹壁和盆壁的内面；脏腹膜或腹膜脏层是覆盖在脏器表面的部分。脏、壁两层腹膜间所围成的潜在性腔隙称为腹膜腔。男性腹膜腔是密闭的，女性腹膜腔则通过输卵管腹腔口，经输卵管腔、子宫腔、阴道和阴道前庭通达外界。通常这一通道在子宫颈管处为粘液栓所封闭，但感染时可使粘液栓溶解，感染可扩散至腹膜腔。幼女发生肺炎双球菌性腹膜炎、淋球菌性腹膜炎和结核性腹膜炎，往往是阴道逆行感染的结果。

腹膜与腹、盆腔脏器的关系 根据脏器被腹膜覆盖情况的不同，可以分为三类：凡脏器周围各面均为腹膜包被者，称为腹膜内位器官，如胃、十二指肠上部、空肠、回肠、脾、卵巢、输卵管、阑尾、盲肠、横结肠、乙状结肠等；脏器的三个面或大部由腹膜所覆盖者，称为腹膜间位器官，如肝、胆囊、升结肠、降结肠、直肠上段、膀

胱、子宫等；仅有一面为腹膜所覆被的器官，称为腹膜外位器官，如肾、肾上腺、胰、十二指肠降部和下部、直肠中段等。脏器的腹膜被覆情况具有重要临床意义，如腹膜内位器官，必须通过腹膜腔才能进行手术，但对肾、肾上腺等腹膜外位器官，常可不经过腹膜腔而进行手术（称为腹膜外途径），可以避免损伤腹膜及扰动其他脏器，避免腹膜腔感染和减少术后脏器间粘连的发生。

腹膜形成的结构　腹膜从腹盆壁移行于脏器或在脏器之间形成许多腹膜结构，包括网膜、系膜、韧带等。

网膜　是指与胃相连的腹膜结构，包括小网膜和大网膜等。

（1）小网膜：是由肝门移行至胃小弯和十二指肠上部的双层腹膜结构。连于胃小弯与肝之间的左侧部分，称肝胃韧带，内含胃左、右血管和胃上淋巴结及胃的神经等。连接肝与十二指肠上部右侧部分，称肝十二指肠韧带，构成小网膜的游离右缘，内含三个重要结构，即紧靠小网膜右缘的胆总管，其左侧的肝固有动脉，以及两者后方的门静脉。此外，韧带内还包含有淋巴结、淋巴管和神经等。

（2）大网膜：是连于胃大弯和横结肠之间的腹膜结构，形似围裙悬覆于横结肠与空、回肠的前方。大网膜疏薄，常呈筛状，并含有多少不等的脂肪，其脂肪内存在吞噬细胞，有重要的防御功能。在活体，大网膜的游离部常可移动位置，当腹腔脏器发生炎症时（如阑尾炎等），它可向病变处移动并将病灶处包围，以限制其蔓延，故手术时可据以探查病变的部位。在小儿，大网膜往往较短，故当阑尾炎或下腹部器官病变尤其发生穿孔时，不易被大网膜包裹，常导致弥漫性腹膜炎。

大网膜除了围堵腹膜腔脏器病灶，防止感染扩散外，还由于它的自然的三个游离缘具有很大的可移动性和丰富的血循环，能迅速建立侧支循环，并有丰富的淋巴管，伸展性大，移植后成活率高。因此大网膜早已被用于修补膀胱瘘、治疗四肢淋巴水肿。

（3）网膜囊：是位于小网膜和胃后方的扁窄间隙，是腹膜腔的一部分，又称小腹膜腔。网膜囊以外的腹膜腔称为大腹膜腔。网膜孔的上界为肝尾状叶，下界为十二指肠上部，前界为小网膜游离右缘，其中有胆总管、肝固有动脉和门静脉等三个重要结构通过；后界为下腔静脉及其前面的腹膜。网膜孔是临床应用上很重要的部位。胃后壁溃疡急性穿孔时，其内容物首先流入网膜囊，然后经网膜孔流至右肝下间隙，如果量多，便流至整个腹膜腔。胆道外科手术时，可由此孔指诊胆道情况。手术时肝固有动脉出血，可将左手的示指和中指伸入网膜孔，拇指在肝十二指肠韧带前加以压迫。网膜囊的脓肿，一般不易由网膜孔引流，应切开横结肠系膜排脓。网膜囊也是内疝的好发部位，由于网膜孔小而网膜囊大，故易发生嵌顿性疝。在临床上曾见到胆囊、肠襻经网膜孔疝入网膜囊的罕见病例。

系膜　是将器官（如肠）系连于腹后壁的双层腹膜结构。两层中有到达该器官的神经、血管和淋巴管通过。

（1）小肠系膜：是将空、回肠固定系连于腹后壁的双层腹膜结构。整体呈折扇状，它附于腹后壁的部分称小肠系膜根，由于系膜的回肠部分较长，有时容易发生系膜扭转。系膜的两层间含有肠系膜上血管及其分支、属支、淋巴管、神经丛及脂肪，还有多个肠系膜淋巴结。

（2）阑尾系膜：连于回肠末端和阑尾之间，呈三角形。阑尾系膜的长短和宽度极不恒定，随阑尾的长短和位置而有所变化。阑尾系膜内有阑尾血管、淋巴管和神经。阑尾血管多行经其游离缘中，阑尾切除时应细心处理。

（3）横结肠系膜：是将横结肠系膜连于腹后壁的横位腹膜皱襞。系膜内包含有中结肠血管、淋巴管、淋巴结和神经等。作胃部分切除术分离胃结肠韧带时，勿损伤后方横结肠系膜内的中结肠动脉及其左、右两支。作结肠后胃空肠吻合术时，应注意找到横结肠系膜中无血管区处切开。

（4）乙状结肠系膜：位于腹膜腔左下部分，将乙状结肠系膜连于盆壁，其根部附于左髂窝和骨盆左后壁。因该系膜较大，加之乙状结肠活动度较大，故易发生系膜扭转而致肠梗阻，尤以儿童较多见。乙状结肠系膜内有乙状结肠血管、淋巴管、淋巴结、神经和脂肪等。

韧带　是连于脏器与腹壁之间或连于相邻脏器之间的腹膜结构。

（1）肝镰状韧带：是腹前壁上份与肝上面之间的双层腹膜结构，呈矢状位，略偏右侧自脐延至肝上面，其游离缘肥厚，内含由脐连至肝门的脐静脉索。脐静脉索又称肝圆韧带，是胚胎时期脐静脉的遗迹。因脐静脉在生后常未完全闭塞，近年来有人用器械使之复通后，借以注射药物进行门静脉造影或对肝癌进行化疗。虽然肝圆韧带在腹前壁与脐的连接点是在中线上，但肝镰状韧带却偏向中线的右侧，因此脐上正中线的手术切口需沿脐方向延长时，应偏向中线的左侧，否则会伤及肝圆韧带及其中的脐旁静脉。

（2）肝冠状韧带：是肝与膈之间的腹膜结构，略呈冠状位，分为前后两层。冠状韧带前后两层在肝上面的左右端处，彼此连合形成左、右三角韧带。

（3）胃膈韧带：是胃贲门部左侧和食管腹腔段连至膈下面的双层腹膜皱褶。

（4）胃脾韧带：是连于胃底与脾门之间的双层腹膜结构，其中有胃短血管和胃网膜左血管等经过。

（5）脾肾韧带：是由脾门连至左肾前面的双层腹膜结构，其中有脾血管通过。

（6）膈脾韧带：是在膈与脾之间的腹膜构成，它向

上由膈延至贲门与食管腹段的移行部称为胃膈韧带，向下由膈连至结肠左曲的腹膜皱襞称为膈结肠韧带，此韧带在下方对脾起承托作用。

腹膜的功能 腹膜具有吸收和分泌的功能。在正常情况下，腹膜既能分泌又能吸收浆液，保持动态平衡。正常分泌少许浆液，可减少脏器间的磨擦。病态时分泌过多的液体，可形成腹水。腹膜壁层能吸收渗出液，为了某种治疗的需要，可将药液注入腹膜腔，让腹膜迅速吸收。腹膜的吸收性能是由间皮下和浆膜下的毛细血管和毛细淋巴管来履行的，一般认为腹膜腔上层的腹膜，特别是膈下的腹膜壁层浆膜下毛细淋巴管特别丰富，且又由于膈的呼吸运动，促进淋巴回流，故其吸收力特别强。腹后壁和盆壁腹膜的腹膜下组织较多，连接较疏松，因此这些部位的腹膜吸收能力较差。所以临床上对腹膜炎和腹盆腔手术后的患者，采取半卧位的目的就是使脓液局限于盆部，减少对毒素的吸收，腹膜尚有防御功能，当腹腔脏器发生感染时，该器官周围的大网膜可迅速将病灶包裹，限制炎症扩散。

摄食调节

摄食行为是由神经系统直接控制的一种复杂的功能活动，受很多心理和生理因素的调节，它们对摄食的影响称为摄食调节(regulation of food intake)。

调节摄食的神经结构 中枢神经系统中有许多与摄食和饮水调节有关的结构。已知皮质下调节摄食的主要神经装置位于下丘脑。下丘脑有两个与摄食调节有关的中枢：一个是饱中枢，位于下丘脑腹内侧核区。另一个是摄食中枢，位于下丘脑的腹外侧区。两中枢间存在着相互拮抗的作用。动物实验证明，电刺激下丘脑腹外侧区可引起舐、咀嚼、流涎、吞咽等进食动作，已饱的动物不再开始进食；电刺激腹内侧核则引起饱感，丧失食欲。破坏摄食中枢可使动物丧失食欲、拒饮。破坏饱中枢时动物食量大增，久之可以导致肥胖，给大白鼠和猴的下丘脑内注射生理剂量(4ng)的去甲肾上腺素即可使吃饱的动物再进食，这一作用可被 α 受体阻断剂对抗。异丙肾上腺素可使饥饿动物拒绝进食，这一作用可为 β 受体阻断剂对抗。去甲肾上腺素乃刺激摄食中枢的 α“饥饿感受器”，异丙肾上腺素刺激饱中枢的 β“饱感受器”。皮下或下丘脑(外侧区或前联合部)内注射前列腺素(PGE_1)，可以抑制腹外侧区摄食中枢的活动，从而抑制摄食活动。作为机体自主神经功能综合中枢的边缘系统对摄食行为有着重要影响，其中以杏仁核最为重要，损坏杏仁核的皮质内侧部，动物即过食而肥胖。刺激杏仁核的基底外侧部位可抑制摄食活动，同时可见下丘脑摄食中枢电活动减少，而饱中枢电活动增加。此外，损伤动物的膈区、海马区也均见摄食量增加，向此两区内注射去甲肾上腺素时，摄食量也增加。

大脑皮质对摄食行为也有重要作用。随皮质不同部位切除，动物摄食可有不同变化，当将全部皮质切除后，可产生拒食、食欲缺乏、烦渴、体重降低、挑剔食物以及发生与摄食相关的感觉及运动障碍等，若不借胃管或其他方式喂食，动物甚至可死亡。

影响摄食调节的因素 摄食受下列因素调节：

(1) 胰岛素和血糖水平：注射胰岛素后胃蠕动增强，产生饥饿感，故胰岛素是刺激食欲的强效剂，其作用可能是通过降低血糖水平。若给予大量葡萄糖以升高血糖，则抑制进食行为。目前认为下丘脑腹内侧核内有对葡萄糖敏感的葡萄糖感受器。随着血糖升高，葡萄糖可进入此感受器，使饱中枢兴奋，停止进食，胰岛素可促进饱中枢的葡萄糖感受器摄取葡萄糖，故葡萄糖抑制摄食需胰岛素存在。也有人认为调节摄食的因素并非血糖本身，而系饱中枢细胞对葡萄糖的利用率。在有效葡萄糖水平降低(即动脉和静脉血中葡萄糖水平之差减小)时，饱中枢活动降低，摄食中枢便兴奋；反之，当有效葡萄糖水平升高时，饱中枢兴奋，摄食中枢抑制。糖尿病患者的血糖水平虽甚高，但由于胰岛素缺乏，其血浆葡萄糖不能被利用或利用率很低，故仍感饥饿而有旺盛的食欲。

(2) 来自胃(包括口咽及肠道)的感觉冲动：胃充盈时，胃壁牵张感受器兴奋，通过迷走及交感神经的传入冲动，一方面使饱中枢电活动增加，另方面通过孤束神经元使味觉反应性降低，因之当胃充盈时引起饱感，使饥饿感减轻。脂肪进入小肠后可引起一种抑制胃运动的肽类激素(如缩胆囊肽、抑胃肽)的分泌，因而引起与饱感有关的行为。另外十二指肠内容物的高渗透压，也可引起饱感。

(3) 蛋白质和脂肪酸：高蛋白质食物可抑制食欲，这可能和蛋白质的特殊生热作用有关。禁食时，体内脂肪分解加速，血中游离脂肪酸水平升高，有人认为血中游离脂肪酸升高可引起饥饿，游离脂肪酸下降会引起饱感。

(4) 环境温度：恒温动物在环境温度下降时摄食增加，在环境温度升高时摄食减少。实验证明，在下丘脑的视前区局部加温可引起饱的信号。所以有人认为下丘脑的体温调节中枢与有关摄食的中枢之间存在连系。

(5) 体液因素的作用：已知影响摄食活动的调节肽有 10 多种，其中缩胆囊肽、铃蟾肽和脑啡肽具有生理意义，其他调节肽需给予药理剂量时对摄食活动才有作用。①缩胆囊肽：给予外源性缩胆囊肽能抑制动物摄食效应，可能通过神经中枢而发挥此效应。②铃蟾肽：可使下丘脑饱中枢发生兴奋，产生饱反应而抑制摄食。③脑啡肽：具有抑制饱中枢活动的作用，此系通

过脑内阿片受体来抑制饱中枢活动，使动物摄食增加。

摄食调节受各种因素的影响。一般认为摄食的长期调节是通过对体重增减的调节来完成的，而短期调节则受胃的扩张、葡萄糖的消耗、环境温度和胃肠激素等的调节。

吸收

消化管内的吸收(absorption)是指经消化后的产物——营养物质在消化管内通过上皮细胞进入血液和淋巴液的过程。吸收通过两条途径，一为跨细胞途径，即物质和水先进入上皮细胞，再穿过其底－侧面质膜进入血液或淋巴；另一为旁细胞途径，即物质经上皮细胞间的紧密连接进入细胞间隙，然后进入血液或淋巴。

消化管的吸收功能　由于各部分消化管的组织结构不同及食物在各部分的消化程度和停留时间不同，消化管各段的吸收能力和速度是不同的。口腔、食管无吸收食物作用，胃只吸收少量乙醇(酒精)和水；大肠主要吸收水分和盐类。小肠是主要的吸收部位，糖类、脂类及蛋白质三大营养物质的消化产物大部分是在十二指肠吸收的；回肠有其独特的功能，即主动吸收胆盐和维生素 B_{12}。通常人体每天分泌到消化管内的消化液达6—7L，口腔摄入液体1L，从粪便丢失水分150ml，所以每天吸收的液体达8L。小肠通过环状皱褶、绒毛和柱状吸收细胞腔面上的微绒毛等三种结构，使其吸收面积增大约600倍。食糜在小肠停留时间较长(3—8h)，食物在小肠被消化成适于吸收的小分子。小肠的血管和淋巴系统发达，肠绒毛内部有毛细血管、毛细淋巴管、平滑肌纤维和神经网等结构。吸收的物质经绒毛上皮进入绒毛内的血液和淋巴循环。进食可引起绒毛活动，它有鞭打运动、节律性缩短和伸长运动，这些运动加速了血液和淋巴流动，有利于吸收。这种运动受神经和体液的调节。内脏神经兴奋和拟交感药物可加强其活动；迷走神经对它无影响。绒毛收缩素加强这种运动。肠的血流量丰富，特别是肠粘膜的血流量对吸收有重要意义。人进食时肠系膜的血流量约为400ml/min，正处于消化相时约为750ml/min。肠的血流量约为淋巴流量的500—1 000倍，所以如果一种物质(如葡萄糖和氨基酸)进入血管和淋巴管的速度一样的话，那么便将有99%以上经血液途径吸收，然而脂肪的吸收则主要是经淋巴途径。

小肠的吸收能力在正常时远远超过机体对营养物质的需要。下表是估计的人小肠对不同营养物质的吸收能力。

消化管的吸收过程　跨细胞的吸收过程一般可分为两阶段：①物质从肠腔进入小肠上皮细胞。②物质从上皮细胞进入粘膜下组织间隙。上皮细胞的肠腔面的质膜和基底面的质膜可能存在不同通透和转运物质的功能。进入上皮细胞的某些物质不一定就以原来形式出现于细胞的另一侧，它们可以在细胞内被代谢或转变成另一种物质而出现于粘膜下组织间隙。就小肠吸收来看，即从肠腔内物质通过小肠上皮进入血液、淋巴或粘膜下组织间隙这一总的过程而言，吸收的完成有以下几种主要方式。

人小肠对不同物质的吸收能力

物　质	人每天的吸收能力	
	g	mmol
水	18 000	1 000 000
葡萄糖	3 000	20 000
氨基酸	600	5 000
甘油三酯	700	900
胆固醇	4	10
铁	0.012	0.2
维生素 B_{12}	0.000001	0.000001

被动扩散　小肠内的这种吸收过程不消耗能量，不能逆浓度进行，无竞争抑制现象，物质通过小肠上皮受物质分子大小和物理化学因素，如物质的荷电情况，脂溶性程度等决定。在其他条件相同的情况下，物质的吸收率取决于它在肠腔内的浓度与血液中的浓度之差。实验证明，山梨糖、木糖、赤藓醇、丙二酰胺和尿素的吸收是符合于被动扩散的特点的。据对不同分子大小的物质的吸收率的计算，估计小肠上皮细胞允许物质通过的微孔的半径为0.4nm左右。

由于质膜的基架是双分子类脂层，所以脂溶性大的物质的吸收率大于脂溶性小的，例如己基巴比妥的脂溶性大于巴比妥，它的吸收率也大于巴比妥。被动扩散不是小肠吸收营养物质的重要方式，相反，小肠对很多物质特别是那些荷电的或分子量大的物质的扩散是一个高度有效的屏障。营养物的吸收主要是靠小肠上皮具有高度特异性的转运机制完成的。

易化扩散　这是一种以载体作媒介的转运过程。具有下述特点：①专一性：即某种载体只促进某种物质的吸收。②饱和现象：即当物质的浓度增加到一定程度时，其吸收率将达到一最大限度。③竞争性抑制：例如葡萄糖与半乳糖之间可以交互抑制。这一方式可以大大加速物质达到扩散平衡的速度，但它不需直接消耗能量，也不能逆电化学梯度转运。

渗透　渗透为吸收水分的一种方式。如果血液和细胞下组织间隙液的渗透压高于肠腔液，例如由于吸收了溶质，则水便由肠腔渗透入细胞下组织间隙和血液；反之，如肠腔液的渗透压高于血液，则水又可从血液进入肠腔。

主动转运　这是一种需要消耗能量而可以逆电化学梯度进行的物质通过膜的转运。例如用离体小肠制

备所做的葡萄糖的吸收实验，发现通过吸收，小肠浆膜侧的葡萄糖浓度可达到粘膜侧的100倍以上。在无氧情况下，这种逆浓度梯度的吸收过程便完全消失。主动转运也具有饱和现象和竞争性抑制现象。

入胞作用　入胞作用是种系发生上原始的摄入食物的方式，是通过细胞膜的内陷包围食物颗粒或伸出伪足把食物颗粒卷入细胞内，在细胞内消化食物颗粒。如果摄入的是固体物，则称为吞噬。如果摄入的是液体，则称为吞饮。其消化过程是细胞外性质的。一般认为，高等动物可能已丧失了这种原始的消化方式，但小肠对一些颗粒物质，如完整的蛋白质、甘油三酯还可以经入胞方式吸收。

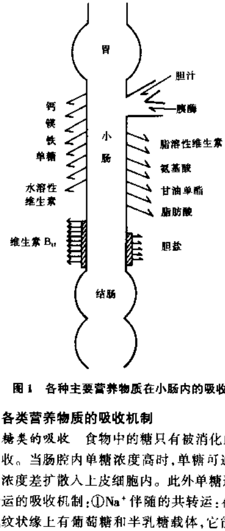


图1　各种主要营养物质在小肠内的吸收部位

各类营养物质的吸收机制

糖类的吸收　食物中的糖只有被消化成单糖才能被吸收。当肠腔内单糖浓度高时，单糖可通过细胞内外的浓度差扩散入上皮细胞内。此外单糖还有两种主动转运的吸收机制：①Na^+伴随的共转运：在小肠粘膜细胞纹状缘上有葡萄糖和半乳糖载体，它能与葡萄糖（或半乳糖）结合，在载体与糖结合时Na^+也相伴结合，随之载体出现构象变化，将葡萄糖和Na^+同时转运到细胞内。糖再通过浆膜面上载体的促进扩散而进入血中，Na^+则靠膜上耗能的钠泵转运出。这种葡萄糖和半乳糖的吸收方式需要消耗ATP供给能量（图2）。②不需Na^+的转运：果糖与小肠粘膜上另一种载体结合而吸收，不需Na^+伴随，因此也不消耗能量，属于单纯的促进扩散。

蛋白质的吸收　蛋白质需经消化为氨基酸或二肽、三肽才易被吸收。L氨基酸比D氨基酸吸收快得多。与葡萄糖类似，二肽、三肽与氨基酸也通过需Na^+和耗能的主动转运。在小肠粘膜纹状缘上至少有6种参与氨基酸吸收的载体，它们分别与中性氨基酸、芳香族或疏水中性氨基酸、碱性氨基酸、酸性氨基酸、亚氨基酸及β氨基酸结合。同一种载体在转运同类氨基酸之间有竞争性抑制作用。另有一单独转运二肽和三肽进入粘膜细胞的运载系统。肽进入肠粘膜细胞后，立即被二肽酶等分解为氨基酸，使在细胞内保持低水平，有利于肽的继续吸收。婴幼儿可以少量吸收未消化的蛋白质，初乳中的免疫球蛋白抗体就是从肠吸收进入血循环的。蛋白质的吸收率随年龄下降，成人仍吸收极少量的蛋白质，这使某些人引起过敏症状。蛋白质的吸收可能通过入胞作用和随后的出胞作用转运的。氨基酸在十二指肠和空肠很快吸收并接近吸收完全，在回肠吸收很慢。

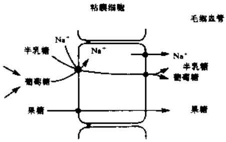


图2　单糖的吸收方式

脂类的吸收　可分脂肪的吸收和胆固醇的吸收。

(1) 脂肪的吸收：脂肪的吸收大部分在小肠上段，回肠也可吸收少量脂肪，摄入脂肪的25%以上可被吸收。脂肪吸收过程在出生时未完全成熟，所以在婴幼儿，摄入脂肪约10%—15%不能吸收。脂肪的消化产物甘油单酯和脂肪酸不溶于水，必需与胆盐、磷脂、胆固醇等形成可溶于水的混合微团后才能通过肠粘膜表面的水层，进入细胞。在粘膜细胞内大部分甘油单酯和脂肪酸又重新组成甘油三酯，再与载脂蛋白、磷酯、胆固醇结合形成富含脂肪的乳糜微粒。乳糜微粒携带了大量脂肪通过泡溢作用，透出细胞，经淋巴系统，进入血流。甘油三酯水解释出的中、短链脂肪酸（<12C原子）水溶性较大，不需形成微团就能扩散入粘膜细胞。

(2) 胆固醇的吸收：食物中的胆固醇酯水解成游离胆固醇，与胆盐、磷脂、甘油单酯、脂肪酸等组成混合微团共同吸收入粘膜细胞，游离胆固醇吸收入细胞内后重新酯化成胆固醇酯。游离胆固醇及胆固醇酯再与载脂蛋白、磷脂、甘油三酯组成乳糜微粒，经淋巴系统进入血液，完成吸收过程。胆固醇的吸收受到许多因素影响：胆盐促进脂类乳化，有利于胆固醇酯的水解，

它又是形成混合微团的必需成分，因而是促进胆固醇吸收的重要因素。食物中纤维素和果胶等能促使胆盐排泄的物质皆能显著降低胆固醇的吸收，而脂肪有促进胆汁分泌，且又能与胆固醇共同组成混合微团及乳糜微粒，故也能促进胆固醇的消化和吸收。植物固醇如谷固醇可抑制胆固醇的吸收，胆固醇在肠道中的吸收率随食物中胆固醇含量增加而下降，但吸收的绝对量仍随总量的增加而增加，因此进食胆固醇含量高的食物，吸收入体内的胆固醇仍会增加。

维生素的吸收 水溶性维生素包括维生素 B 复合物和维生素 C。因分子量和化学结构不同，吸收机制也不完全相同，其吸收机制包括特异性的主动转运或载体介导的易化扩散和被动扩散两种。在生理浓度下以前一机制起主要作用。脂溶性维生素不溶于水，需结合胆盐微胶粒才能通过肠壁的不流动水层进入上皮细胞，然后形成乳糜微粒，经淋巴进入血流。

水和无机盐的吸收 水的吸收主要是通过渗透作用的被动吸收。肠腔和粘膜之间渗透梯度的形成是由于电解质和营养物质的吸收，特别是 NaCl 的吸收造成的。水可经过跨上皮途径和旁细胞途径随溶质进入细胞间隙，间隙内静水压升高，水则进入血管。钠的吸收不论是非耦联，还是与 Cl^- 或与有机溶质的耦联吸收都是耗能的主动过程。主要靠在细胞底－侧壁上的 Na^+-K^+ 泵泵出细胞，以维持 Na^+ 由肠腔进入细胞的势能。钾的吸收是被动的，它顺电化学梯度扩散入肠粘膜。胃和十二指肠不是吸收水和电解质的主要部位。人吸收水的部位是上段小肠，结肠吸收剩余水分。

钙的吸收 30%—80%的摄入钙被吸收，其吸收部位主要在小肠上部，通过主动转运被吸收。结合钙变成 Ca^{2+} 入细胞内，可以贮存起来，也可通过浆膜侧的钠－钙交换体系排出细胞。Ca^{2+} 的吸收被乳糖和蛋白质所促进；被磷酸盐、草酸盐所抑制，因可与钙形成不溶性化合物。主要影响钙吸收的因素是维生素 D，它通过促使细胞合成钙结合蛋白而促进 Ca^{2+} 吸收。甲状旁腺素和降钙素通过对维生素 D 的抑制性影响而间接影响 Ca^{2+} 的吸收。

铁的吸收 体内每日铁的吸收量约等于丢失量，约为摄入量的 10%。处于亚铁（Fe^{2+}）状态的铁易吸收，而大部分饮食中铁是高铁（Fe^{3+}）。胃酸使铁溶解并使高铁还原为亚铁。以有利于铁吸收。维生素 C 和食物中其他还原物质促进高铁向亚铁转化。食物中的草酸、磷酸与铁形成不溶解的化合物则妨碍铁吸收。铁的吸收是一个由载体介导的主动过程。大部分铁在小肠上段吸收。粘膜细胞将部分铁直接转运到血液内，余下大部分与细胞内的铁蛋白结合而贮存起来。铁的吸收受体内铁需要量的调节，在贫血、妊娠时小肠吸收铁增加。

消化吸收障碍 引起小肠消化吸收障碍的原因有：①胃部手术后：约 50%病例有消化吸收不良，如 Billroth Ⅱ 式胃切除后，食物不经过十二指肠，可使十二指肠释放促胰液素和分泌缩胆囊肽减少，产生消化吸收障碍。胃切除后，内因子缺乏，可引起维生素 B_{12} 吸收障碍。②小肠粘膜有效面积减少：如小肠切除、小肠浸润性病变和小肠寄生虫病。肠切除后吸收不良与肠管丢失的长度密切有关。正常时肠粘膜的吸收面积达 200 万 cm^2，广泛的肠切除能导致严重的多种营养的吸收障碍。非热带性口炎性腹泻是由于肠粘膜缺乏分解麸质中的麸素的肽酶，麸素又分 α、β、γ 及 δ 四种，其中 α 麸素对小肠粘膜有毒性作用，可造成小肠绒毛萎缩，上皮脱落，严重影响吸收功能；某些药物如新霉素可抑制肠粘膜隐窝部细胞的分裂，使绒毛萎缩，引起有效的吸收面积减少，小肠血液或淋巴循环的障碍如充血性心力衰竭、肠系膜血管闭塞等，以及小肠淋巴瘤和放射性肠炎引起的淋巴循环障碍，小肠的淋巴管阻塞，肠系膜淋巴结肿大、淋巴管受压扩张等都可产生明显的脂肪吸收不良。

腐败

未被吸收的食物在结肠下段受细菌作用，产生一些气体、有机酸和胺类等对人体有毒的物质，这种肠道细菌对物质的分解作用称为腐败作用（decayed effect）。其中，蛋白质的腐败作用所占的比例最大，而且产物对人体的危害性较大。

未经彻底消化的蛋白质被细菌所含的蛋白酶催化水解成的氨基酸和未被吸收的氨基酸，一并在肠道引起下列腐败反应：①脱羧基生成胺：各种氨基酸在细菌的脱羧酶的作用下，脱去羧基而生成胺。例如：精氨酸 → 鸟氨酸 $\xrightarrow{-CO_2}$ 腐胺，赖氨酸 $\xrightarrow{-CO_2}$ 尸胺，组氨酸 $\xrightarrow{-CO_2}$ 组胺，酪氨酸 $\xrightarrow{-CO_2}$ 酪胺。大多数胺对人体有害，如组胺、腐胺和尸胺均具有降低血压的作用；酪胺和色胺则有升高血压的作用。②生成吲哚和甲基吲哚：色氨酸通过一系列化学反应，最后生成吲哚或甲基吲哚。吲哚和甲基吲哚有臭味，是粪便臭味的主要来源。③生成硫化氢：含硫的半胱氨酸脱氨基和脱羧基后生成硫醇、甲硫醇和硫化氢，硫化氢是一种有毒、有臭味的气体。④生成苯酚：酪氨酸腐败产生甲基酚和苯酚。⑤生成氨：许多氨基酸受细菌的脱氨基酶作用生成氨。在蛋白质的消化和吸收不良时，结肠下端生成的氨很多。氨对人体神经系统有毒性作用。

在正常人体中，腐败产物大多随粪便排出，小量被吸收入人体后，也会在肝脏中解毒。便秘时，若腐败产物过多，而肝脏解毒功能又不完全者，吸入的毒物会引起人头晕、血压上升或下降等不适症状。

排便

排便(defecation)是指直肠因受粪便的刺激引起直肠肌肉发生反射性舒缩活动的过程。此反射活动一部分是随意的,一部分是不随意的。

通常人的直肠内无粪便。当粪便进入直肠后,刺激了直肠壁上的感受器。冲动沿盆神经(副交感神经)和腹下神经(交感神经)传到脊髓腰骶部的初级排便中枢,并同时上传到大脑皮质引起便意和排便反射。中枢下达的冲动经过盆神经传出,使降结肠、乙状结肠和直肠收缩,肛门内括约肌(环行平滑肌)舒张,同时阴部神经的传出冲动减少,使其所支配的肛门外括约肌(横纹肌)舒张,使粪便排出体外,与此同时在大脑皮质参与下,支配膈肌和腹壁肌的神经使膈肌和腹壁肌亦发生收缩,使腹内压升高,协助排便。粪便通过肛管时,也可反射性地引起肛管舒张和直肠收缩,加速排便进程。在正常情况下,排便反射是在大脑皮质的控制下进行的。如果外界排便条件不允许,则排便反射被抑制。抑制冲动沿腹下神经下传,使肛门括约肌的紧张性增加,乙状结肠舒张,直肠内的粪便则返回乙状结肠,便意暂时消失。大脑皮质在排便活动中起了重要作用。由于它的作用不但可以随意延滞排便,而且可以建立条件反射。

正常人的直肠对粪便的压力刺激的感受有一定的阈值。达到阈值即引起便意。直肠压力达到 2.4kPa (18mmHg)时产生急于排便的感觉;当此压力达到 7.3kPa(55mmHg)则内外括约肌松弛,直肠内容物排出体外。

如对排便感觉经常予以制止,就渐渐会使直肠对粪便的压力刺激失去正常的敏感性,加上粪便在大肠内停留过久就会因水分被吸收过多而变得干硬,引起排便困难,这是产生便秘最常见的原因之一。

血　液

血液

血液(blood)是充满于心血管系统、在心脏推动作用下不断循环的红色液体,具有携带气体和物质、联系机体各部分和参与维持内环境相对稳定等功能。

血液由具有细胞形态的有形成分和血浆两部分组成。有形成分包括红细胞、白细胞和血小板,按容积计算,有形成分约占血液的40%—45%,血浆按容积计算约占血液的55%—60%,血浆中溶解有多种物质。

血液外观呈红色不透明状,动脉血因含氧量多而呈鲜红色,静脉血因含氧量少而呈紫红色。将离体的血液加入适当抗凝剂,经静置或离心后,血液内有形成分可被沉淀,析出浅黄色的上清液,称为血清。全血除去血细胞即为血浆。

血液的成分包括吸收入血的养料、代谢废物、输送的中间产物、激素等,亦含有保证和调节内环境平衡所需的蛋白质、气体和离子等。正常时这些成分的含量处于动态平衡状态,此含量即为正常值,下图列出血液的主要成分及其正常含量或所含百分比。当血液成分出现异常或含量变化时均可提示组织器官发生病变,有助于疾病的诊断。

- 血液
  - 血细胞(40%—45%)
    - 红细胞(4.2×10^9/L－5×10^9/L)
    - 白细胞(4×10^6/L－1×10^7/L)
    - 血小板(1×10^8/L－3×10^8/L)
  - 血浆(55%－60%)
    - 水(91%)
    - 蛋白质(7%):白蛋白,球蛋白,纤维蛋白原等
    - 脂质(1%):磷脂酰胆碱,胆固醇等
    - 糖类(0.1%):葡萄糖等
    - 无机盐类(0.9%):Na^+,K^+,Ca^{2+},Mg^{2+},Cl^-,HCO_3^- 等
    - 代谢产物:尿素,肌酐,尿酸等

血液的主要成分及其正常含量

正常血液的比重约为1.050—1.060。血液中红细胞数目愈多则血液比重愈大。血液与水相比的粘度比率为相对粘滞度,血液的相对粘滞度为4—5。全血的粘滞度也主要决定于所含的红细胞数目。严重贫血者红细胞减少而全血粘滞度下降,而大面积烧伤病人因血液浓缩而使血液粘滞度升高。血流缓慢时,也可使血液粘滞度升高,这是由于红细胞可相互叠连或聚集成其他形式团粒。输液可使红细胞分散而降低血液粘滞性。

人体血液具有如下功能:①运输气体和物质。经肺泡入血的氧及由消化道摄入或体内贮存组织释出的营养物质都由血液运送到全身各组织供利用;体内组织代谢产生的二氧化碳和代谢废物,也由血液运送到肺、肾等器官排出体外。②参与体液调节。体内各内分泌腺体分泌的激素由血液运送到各靶组织发挥作用;一些离子如钙、铁和铜离子等都可与血浆蛋白结合而被运输;体内一些生物活性物质如血管紧张素、促红细胞生成素等也由血液运输;一些难溶于水的物质如类固醇激素、甲状腺激素、维生素A等与血液中特殊蛋白结合后,成为可溶于水的复合物而被运输。以上这些体液性物质参与体液调节。③参与维持内环境的相对稳定。血液含有较多的水分,水的比热又较大,因此代谢产生的热量可被水吸收而使体温不致过高,代谢产生的二氧化碳和酸性产物可被血液内缓冲系统缓冲,保持血液pH于正常范围。④免疫保护功能。血液中的白细胞和血浆蛋白中的免疫球蛋白和补体行使着细胞免疫与体液免疫功能。白细胞包括吞噬细胞和免疫细胞两大类。吞噬细胞分粒系细胞和单核细胞,都能吞噬异物和微生物,参与炎症反应,构成非特异性免疫;免疫细胞主要为淋巴细胞,它与其所产生的免疫球蛋白构成特异性免疫。正常的免疫功能对于维护机体生存有极其重要的作用。⑤抗凝血和凝血功能。血液内存在着抗凝物质,保持血液在血管内不发生凝固;血液内又含有血小板和各种凝血因子可防止组织损伤时出血不止。

血量

血量(blood volume)是指存在于心血管系统中的全部血液总量,是血浆量和血细胞的总和。其中绝大部分在心血管系统中快速循环流动,称为循环血量;小部分潴留在肝、肺、腹腔静脉及皮下静脉丛,流动很慢,在全身需要时(如运动、应急等情况),由于这部分血管收缩,血液加入到循环血量中,故称这部分为贮备血量。

血量的正常值　成人全血量为60—80ml/kg体重。中国人血量的具体数值可参见表1。按单位体重计算的全血量,男性高于女性(表1),幼儿高于成人。

正常中国人的血量

性别	年龄(岁)	例数	全血量(ml/kg)	血浆量(ml/kg)
男	20—40	35	80.8	49.5
女	16—42	35	75.2	48.2
男	13—43	18	80.4	46.5
女	21—45	12	72.0	47.3
男	33 (15—61)	100	79.8±6.73	49.5±5.40
女	27.8(15—64)	100	63.9±6.38	43.1±4.70
男		55	83.9±7.8	51.1±5.5
女		47	71.8±6.8	46.0±4.7
男	17—69	100	79.6±11.9	
女	16—45	100	67.8±8.1	

注:表中数值为均值±标准差

新生儿可达100ml/kg,主要是幼儿和新生儿红细胞数

量较成人为高。成年至老年，全血量无明显变化。体格强壮、肌肉发达者血量高于瘦弱者，表明体力活动可促使血量增加。妊娠期间全血量逐渐增加，9个月时为高峰，可达原血量的130%—150%，随后血量轻度下降直到分娩，分娩后第2周末恢复到妊娠前水平。妊娠时血浆量和红细胞量都增加，但前者增加幅度较大。

血量测定 人体的血量可按稀释原理分别测定血浆量和红细胞量。血液中除红细胞外，其他血细胞数量很少，因此常忽略不计。用染料稀释法测定血浆量，再由血细胞比容计算出全血量，例如由静脉注射一定量的大分子染料（通常用T_{1824}，也称伊文蓝）或用^{131}I标记的血浆蛋白，待与体内血浆混匀后，再抽血测定T_{1824}或^{131}I被稀释的倍数，即可计算出血浆量。全血量计算的公式为：

$$全血量=\frac{血浆量}{(1—血细胞比容)\times 校正系数}$$

同样，可由静脉注射一定数量用^{51}Cr或^{32}P标记的红细胞，待与体内红细胞混匀后，抽血以测定标记红细胞稀释的倍数，即可计算出红细胞总量。再按上述公式计算出全血量。

血量调节 血量的相对恒定是保持正常血压和各组织器官正常血液供应的必要条件，它在维持内环境的相对稳定中极为重要。血量的多少受血管内外体液交换和肾脏排水、排钠等因素的影响。循环血量则还受贮血器血管收缩和舒张的影响，并受神经和体液的调节，以保持相对恒定。

心血管反射对血量的调节 心房和大静脉处部位有容量感受器，属一种牵张感受器，血量增加时，体循环平均充盈压升高，使其兴奋，容量感受器的传入冲动反射性地使交感缩血管紧张性降低，血管舒张，体循环平均充盈压回降；同时，肾脏血流量增加，肾素分泌减少，使肾小管对钠和水的重吸收减少，肾脏排水排钠增加，使血量减少。另外，容量感受器的传入冲动对加压素的分泌和释放有紧张性抑制作用，当血量减少时，这种抑制作用减弱，加压素（抗利尿激素）分泌增多，使尿液排出减少，有利于血量的恢复。当血量的变化引起动脉血压明显降低时，通过颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器传入冲动减少，交感缩血管反射加强，毛细血管前阻力的增高比毛细血管后阻力的增高更为明显，毛细血管血压下降，组织液回收入血的量增加，增加循环血量。另外，因血压降低而局部缺氧，通过颈动脉体和主动脉体的化学感受器，也反射性地引起交感缩血管反射加强，有利组织液进入血液而增加血量。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统对血量的调节 血量减少激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，血管紧张素Ⅱ具有强烈的缩血管作用，有利于组织液回收入血液。醛固酮则促进肾小管重吸收钠和水，有利于增加细胞外液量和血量。血管紧张素Ⅱ还能刺激中枢神经系统的有关部分，引起渴觉和加压素的释放，也导致血量增加。

血量异常 血量异常包括血量过多和血量不足，在一定的范围内通过上述调节而使血量恢复正常。血量过多见于水中毒、钠过多（高渗性水潴留）和慢性充血性心力衰竭等病人，血量过多可造成心脏容量负荷增加。血量不足多见于出血，不论外出血或内出血，若失血过多、过快，以致通过代偿性调节也不能使血量、血压维持正常水平，机体将出现一系列功能障碍，甚至危及生命。

血浆

血液除去细胞有形成分后的液体部分，称为血浆（plasma），血液的各种功能，特别是维持组织内环境的功能，几乎都有赖于血浆。离体血液凝固而血块收缩后析出的液体部分，称血清（serum），它与血浆不同，因血液凝固而丧失了纤维蛋白原等凝血因子，其他性质与成分与血浆基本类似。通常加抗凝剂入血液，离心除去血细胞以得到血浆，它占全血总体积的55%—60%。

血浆的理化性质 （1）颜色：血浆（或血清）因含少量胆色素而呈淡黄色。肝胆病变而胆色素增多时，则可呈深橙黄色。空腹血浆较清澈，进食脂肪性食物后，因血浆中含乳糜微粒而呈混浊。

（2）比重：血浆比重介于1.025—1.030之间，血清为1.024—1.029。血浆粘度主要决定于血浆蛋白质浓度，其粘度1.6—2.4，为水粘度的1.6-2.4倍。

（3）渗透压：在标准状况下人体血浆总渗透压约为6.7个大气压或679kPa（5 092mmHg）；在体温37℃时则为7.6个大气压或770kPa（5 776mmHg）。0.9% NaCl溶液的渗透压与此相近故为等渗液。血浆总渗透压中，绝大部分来自血浆内小分子电解质离子或非电解质的晶体物质，因颗粒小而数目多，故形成很高的晶体渗透压；血浆蛋白质含量虽大，但颗粒大而数目少，故形成很低的胶体渗透压（2.7—4.0kPa），此部分胶体渗透压对维持毛细血管内外水分的交换，关系很大。当血浆蛋白质浓度降低时，会因胶体渗透压下降而导致组织水肿。

（4）**酸碱度** 正常人血浆pH变动于7.35—7.45之间。人体休息时，动脉血浆pH约为7.40，静脉血浆约为7.35；人体激烈运动时，由于大量酸性物质如碳酸、乳酸等进入血液，静脉血浆pH可降至7.30。疾病时血浆pH变动幅度较大，常超越7.35—7.45范围。

血浆化学成分 血浆构成体内各组织的内环境，它与各组织之间不断交换各种化合物，故血浆内各种化学成分和水分处于经常变动状态。在正常状态下，正常人血浆各成分浓度变化范围很小，改变后均可很

快恢复其动态平衡。病理状态下，许多脏器病变往往导致血浆化学成分明显改变，成为临床诊断疾病的重要依据。

(1) 水：血浆含水量为93%—95%，血浆内各种可溶性物质通过水而转运。

(2) 血浆蛋白质：种类很多，是维持血浆各种功能与性质的主要物质(详见"血浆蛋白质"条)。

(3) 血浆非蛋白质含氮物：种类颇多，通常测定非蛋白氮(NPN)以表示其总量，NPN包括多肽、氨基酸、尿素、尿酸、肌酸、氨及胆红素等含氮化合物中所含的氮。各种含氮物在血液及血浆中正常含量参见表1。

表1　血液和血浆中主要非蛋白含氮物的正常值

成分	全　血 mmol/L(mg/dl)	血　浆(血清) mmol/L(mg/dl)
非蛋白氮	14—25(20—35)	14—21(20—30)
尿　素	3.2—7.0(19—42)	4.68—6.68(28—40)
尿素氮	3.2—7.0(9—20)	1.8—6.9(5—19)
氨	0.023—0.059(0.04—0.1)	
肌　酸	0.29—0.53(3.0—7.0)	0.013—0.038(0.57—0.60,男)
		0.027—0.071(0.35—0.93,女)
肌　酐	0.088—0.177(1.0—2.0)	0.08—0.13(0.9—1.5,男)
		0.071—0.11(0.8—1.2,女)
尿　酸	0.12—0.24(2.0—4.0)	0.15—0.42(2.5—7.0,男)
		0.09—0.36(1.5—6.0,女)
氨基酸氮	3.28—4.86(4.6—6.8)	2.9—4.3(4—6)

以上含氮化合物大多为蛋白质或核酸分解产物，当体内蛋白质分解加强(如进食过多蛋白质、高热、消化道出血或恶性肿瘤等)或肾脏排泄障碍时，均可使其血浆浓度升高。由于非蛋白氮中，以蛋白质代谢的最终产物——尿素含量最多，故了解尿素浓度的变化优于血浆非蛋白氮的测定，为此，临床上常测定血尿素氮(BUN)。

尿酸为嘌呤代谢最终产物，当细胞破坏而核酸分解加强，或进食嘌呤类食物过多，或尿中排泄障碍，则血浆尿酸升高，尿酸可在关节等处沉着，导致痛风性关节炎。

肌酸是肌肉、脑等组织中储能化合物，在肝中合成，肝功能减退或肌肉萎缩时，则其血浆含量降低。肌酐是肌酸的代谢产物，随尿排出，每日排泄量较恒定，肾功能障碍时，血中肌酐升高。

血浆氨基酸既可来自消化道吸收，又可来自各组织蛋白质分解，主要用于各组织蛋白质的再合成或产生各种活性物质；部分在肝中分解，以维持血浆各种氨基酸浓度的平衡；氨基酸是营养物质，仅有极少量随尿排出。由于氨基酸在正常人体内能维持良好的代谢平衡，空腹时血浆中氨基酸水平比较恒定，只有当严重肝、肾病变时，血浆氨基酸才会因代谢失常或排泄障碍而升高。正常人血浆中各种氨基酸含量见表2。

表2　正常人血浆各种氨基酸含量(μmol/L)

血浆氨基酸	儿童 平均值	儿童 范围	成人 平均值	成人 范围
甘氨酸	166	117—223	231	120—553
丙氨酸	234	137—305	344	209—659
缬氨酸	162	128—283	169	116—315
亮氨酸	85	56—178	100	71—175
异亮氨酸	43	28—84	54	35—97
丝氨酸	94	79—112	112	67—113
苏氨酸	76	42—95	162	79—296
半胱氨酸	60	45—77	74	48—141
甲硫氨酸	14	11—16	21	6—39
赖氨酸	111	71—151	173	82—236
精氨酸	53	23—86	81	29—137
鸟氨酸	33	27—86	69	29—125
脯氨酸	106	68—148	233	100—442
羟脯氨酸	25	—	—	—
组氨酸	55	24—85	79	31—106
天冬氨酸	10	4—20	16	0—24
谷氨酸	110	23—250	58	14—192
天冬酰胺和谷氨酰胺	295	57—467	603	413—690
苯丙氨酸	42	26—61	57	37—115
酪氨酸	43	31—71	50	21—87

不同的氨基酸各有其特殊的代谢方式。由于血浆氨基酸分析方法的进步，已经发现了各种氨基酸代谢紊乱或先天性失常而引起的血浆某些氨基酸含量改变的病变，及某些氨基酸或其代谢产物排泄的变化，如因分解个别氨基酸的酶缺陷而引起的甘氨酸血症、

精氨酸血症、组氨酸血症、脯氨酸血症等。至于因代谢失常而产生的各种氨基酸尿则类型更多。

(4) 糖类及其代谢产物：血浆中的糖主要为葡萄糖，故简称为血糖。虽然葡萄糖在各组织中经历着复杂的代谢过程，但各种中间产物大多为磷酸酯，含量也不多，血浆中很少出现。但是糖酵解的产物乳酸及丙酮酸可进入血浆，尤其是心肺疾病时组织供氧不足，及痉挛或激烈运动时，乳酸在血浆中含量会明显增加；肝脏病变而影响乳酸异生糖原时，也可致血乳酸升高；缺乏维生素 B_1 时，会影响丙酮酸的氧化，则血浆内酮酸及乳酸也会增加。

血浆中尚含有少量半乳糖、果糖及木糖等，大多在消化吸收后进入血浆，如果代谢失常，也会在血浆中升高，甚至随尿排出，如先天性半乳糖血症(表 3)。

表3 正常人血浆(清)中糖类及其代谢产物和酮体的含量

代谢物	含量 mmol/L (mg/dl)
葡萄糖	3.9—5.6(70—100)
果糖	0.39—0.44(7—8)
半乳糖	<0.24(<4.3)
葡萄糖醛酸	0.36±0.05(7±1)
丙酮酸	0.08—0.136(0.7—1.2)
乳酸	3.33—4.44(30—40)
柠檬酸	0.08—0.16(1.6—3.2)
酮体	0.026—0.234(0.15—1.36)

引起血浆葡萄糖含量改变的因素很多，其中激素的变化起了主要的作用(见"糖代谢"条)。

(5) 血脂及其代谢产物：血脂不溶于水，血浆中脂类有甘油三酯、磷脂及胆固醇，在血浆中均以各种脂蛋白形式存在，游离脂肪酸则与白蛋白结合而在血浆中转运，通常所指血脂含量都是通过有机溶剂从脂蛋白中抽提出来再予以测定的。目前已较多注意各种脂蛋白中脂类的组成情况(见"脂蛋白代谢"条)。正常成人血清中各种脂类含量见表 4。

表4 正常成人血清中各种脂类含量

脂类	含量 mmol/L	(g/L)
总脂		(4.0—7.5g/L)
磷脂	1.94—3.55	(1.50—2.75)
甘油三酯	0.23—1.35	(0.20—1.20)
胆固醇	2.8—60	(1.10—2.30)
胆固醇酯	2.3—3.4	(0.09—1.30)
游离脂肪酸		(0.15—0.65g/L)

酮体是肝脏中脂肪酸氧化后形成的水溶性产物，随着脂肪酸氧化增强(如饥饿、糖尿病)、血浆酮体含量升高，严重时导致酮血症，尿中排出酮体也增多而形成酮尿(见"酮体代谢"条)。

(6) 无机物：血浆中无机物主要是各种电解质离子，维持着血浆的晶体渗透压，与酸碱平衡关系也十分密切(见"渗透压平衡"及"酸碱平衡"条)，此外，血浆中含有多种可供各组织利用的微量元素，其正常含量有利于维持机体健康(表 5，表 6)。

表5 血浆电解质含量

阳离子	mmol/L	阴离子	mmol/L
Na^+	135—148	HCO_3^-	22—31
K^+	4.1—5.6	Cl^-	93—107
Ca^{2+}	2.25—2.5	HPO_4^{2-}	0.97—1.6
Mg^{2+}	0.7—1.2	SO_4^{2-}	0.4—0.7

表6 正常成人血浆(清)中主要微量元素含量

微量元素	μmol/L	(μg/dl)
铁	11—27	(60—150)(男)
	9—23	(50—130)(女)
铜	11—22	(70—140)(男)
	13—24	(80—155)(女)
锌	8.4—23	(55—150)
硒	1.9—3.17	(15—25)
碘	0.354—1.14	(4.5—14.5)

(7) 其他：血浆可转运各种激素进入各组织发挥作用或进行代谢，因此血浆几乎含有所有内分泌腺分泌的各种激素或其代谢产物，但激素量更新迅速，随生理情况而变动甚大(见"内分泌"章)。从食物中吸收而进入体内的各种维生素也进入血浆，进一步被代谢或排泄，其中脂溶性维生素均与血浆蛋白质结合而存在，血浆中也存在一些维生素或其代谢产物。

血浆蛋白质

血浆蛋白质(plasma protein)是血浆中维持血浆功能的各种蛋白质的总称。正常人血浆蛋白质总浓度为 60—75g/L，其种类众多。早期用盐析法，于血浆中加入硫酸铵、亚硫酸钠或氯化钠，可将血浆蛋白质分为白蛋白(A)及球蛋白(G)两部分，白蛋白为 30—40g/L，球蛋白为 20—30g/L，两者之比，即 A/G = 1.5—2.5；以后用电泳法，将血浆蛋白质分成 5 个区带，为白蛋白、α_1、α_2、β 及 γ 球蛋白；如用聚丙烯酰胺凝胶电泳则可分成 20—40 种组分；目前利用免疫电泳、凝胶过滤及亲和层析等方法，已可将血浆蛋白质分离出 150 种以上，主要是各种球蛋白，其浓度相差悬殊，仅有10%超过 1g/L，少量如免疫球蛋白 E 仅有 0.6mg/L(见表 1)。

表1　人体主要血浆蛋白质组分

蛋白质	符号	分子量	浓度(mg/L)	电泳迁移率	生物学作用
前白蛋白	PA TBPA	55 000	100—400	7.6	运输甲状腺素，结合视黄醇，结合蛋白
白蛋白	Alb	66 000	35 000—55 000	5.92	维持渗透压，运输胆红素，游离脂肪酸、阳离子、阴离子等
α_1 球蛋白					
α_1 酸性糖蛋白	α_1S	40 000	550—1 400	5.7	未知、抑制黄体酮?
视黄醇结合蛋白	RBP	21 000	30—60		运输视黄醇(维生素A醇)
α_1 抗胰蛋白酶*	α_1AT	54 000	2 000—4 000	5.42	抑制丝氨酸蛋白酶
9.5Sα_1 糖蛋白	α_1M	308 000	30—80	α_1	未知
α_1B 糖蛋白	α_1B	50 000	150—300	α_1	未知
α_1T 糖蛋白	α_1T	60 000	50—120	α_1	未知
α_1 抗胰凝乳蛋白酶*	α_1X	68 000	300—600	α_1	胰凝乳蛋白酶抑制剂
α_1 脂蛋白(高密度)	HDL	28 000	2 540—3 780	α_1	运输脂类
α_2 球蛋白					
Gc 球蛋白	Gc	51 000	400—700	α_2	运输维生素D
铜蓝蛋白*	Cp	134 000	150—600	4.6	运输铜，可能调节肝脏铜浓度，有过氧化物酶活性
α_2 糖蛋白，富含组氨酸球蛋白	HRG	58 000	50—150	α_2	未知
Zn-α_2 糖蛋白	Znα_2	41 000	20—150	4.2	未知，结合 Zn^{2+}
α_2-HS 糖蛋白	α_2HS	49 000	400—820	4.2	未知，结合 Ba^{2+}
α_2 巨球蛋白	α_2M	725 000	1 500—4 200	4.2	凝血酶胰蛋白酶和胃蛋白酶抑制
运皮质激素蛋白	TC	49 500	<70	α_2	运输皮质醇
触珠蛋白	Hp				
1-1型		100 000	1 000—2 2200	4.1	结合并帮助保存血红蛋白，
2-1型		200 000	1 000—3 000	α_2	防止铁的丢失
2-2型		400 000	1 200—2 600	α_2	
α_2 脂蛋白(极低密度)	VLDL	250 000	1 500—2 300	前-β	运输脂类
甲状腺素结合球蛋白	TBC	58 000	10—20	α_2	运输甲状腺素
β球蛋白					
运血红素蛋白	HpX	57 000	500—1 000	3.1	结合血红素
转铁蛋白	Tf	76 500	2 000—3 200	3.1	结合和运输铁
β脂蛋白	LDL	250 000	2 800—4 400	3.1	运输胆固醇
C4 补体成分	C4	206 000	400—800	β_1	补体系统成分
β_2 微球蛋白	$\beta_2\mu$	11 818	微量	β_2	
β_2 糖蛋白Ⅰ	β_2Ⅰ	40 000	150—300	1.6	未知
β_2 糖蛋白Ⅱ	GGG	63 000	120—300	β_2	C3 激活剂，活化备解素
β_2 糖蛋白Ⅲ	β_2Ⅲ	35 000	50—150	β_2	未知
C 反应蛋白*	CRP	118 000	10	β_2	调理素，炎症时促进调理作用
C3 补体成分*	C3	180 000	550—1800	β_2	补体系统成分
纤维蛋白原*	φ, Fib	341 000	2 000—6 000	2.1	凝血因子Ⅰ
γ球蛋白					
免疫球蛋白M	IgM	950 000	600—2 500	2.1	抗体(早期反应)
免疫球蛋白E	IgE	190 000	0.6	2.1	变态反应系统的反应素
免疫球蛋白A	IgA	160 000	900—4 500	2.1	组织抗体
免疫球蛋白D	IgD	160 000	150	1.9	细胞表面和血浆中抗体
免疫球蛋白G	IgG	160 000	8 000—18 000	1.2	抗体(广范围)

* 属人体急性时相反应蛋白质；表中浓度(mg/L)为正常值

上表中凝血因子仅列出浓度较高的纤维蛋白原。补体中仅列出 C3 及 C4,血浆酶也未列出。

必须注意,并非血浆中所有的各种蛋白质皆可称为血浆蛋白质。根据 Putnam 的提议,血浆蛋白质应有以下 8 点标准:①新生儿期后存在于血浆。②由肝脏或网状内皮系统合成。③主要功能在血管系统内完成,而不是靶器官内完成。④是细胞主动分泌入血浆,而不是组织损伤后漏出的。⑤其浓度在血浆中高于其他体液。⑥可在血浆中估测其半寿期。⑦可有遗传变异。⑧不包括蛋白质水解片断。根据以上标准,血浆蛋白质不包括激素、组织损伤释放的酶和蛋白质,以及红细胞蛋白质,这些蛋白质仅一时性出现于血浆,在血浆中并无任何功能,可以称之为"过路蛋白"。

虽然目前仍有许多血浆蛋白质的功能不明,但是为了更好地认识血浆蛋白质的生物学意义,今按血浆蛋白质的功能分组予以介绍。

载体蛋白质 蛋白质是大分子,许多物质在血浆中运输时与相应的载体蛋白质结合,有如下的意义:①与载体蛋白结合成大分子可以防止运输物质经肾脏滤过而丢失。②与专一载体蛋白质结合以保护被运输物质免受氧化破坏,如维生素 A 的运输。③脂类物质与载体蛋白质结合而增强水溶性,以利运输。④减少被运输物质的毒性或延长其半寿期,如一些药物、胆红素和毒物等。⑤调节被运输物质的代谢。表中所列的前白蛋白、白蛋白、运皮质激数蛋白、甲状腺素结合球蛋白、视黄醇结合蛋白、GC 球蛋白、铜蓝蛋白、转铁蛋白、运血红素蛋白及触珠蛋白皆属于此类。此外尚有性激素结合球蛋白不仅转运了多种脂质,还完成了脂质在血浆内的复杂代谢过程。现选重要者分述如下:

(1) 白蛋白:血浆白蛋白在血浆中含量最多,除了维持血浆胶体渗透压及 pH 外,其载体功能也是最广泛的,能结合多种内源性代谢物如脂肪酸、胆红素、尿酸,或调节物如甲状腺激素、类固醇激素、儿茶酚胺、前列腺素等,多种二价金属离子或外源性药物及毒物也常通过与白蛋白结合而运输。它对不同物质有不同的结合方式或位点,表现出不同的亲和力,甚至有人提出白蛋白与许多化合物的结合具有构象适应性,即随着白蛋白与某种化合物结合而导致构象改变,表面活性基因适当分布又产生新的结合位点,以致产生协同效应等,改变其结合功能。然而有些物质与白蛋白结合时也表现竞争作用,如游离脂肪酸浓度升高会竞争白蛋白与胆红素的结合,磺胺类药物也是如此,以致胆红素游离而易进入脑组织,乃至形成核黄疸。

疾病时,血浆白蛋白常出现浓度降低,其主要原因是:①蛋白质摄人不足,见于营养不良,慢性胃肠道病变,或妊娠、授乳时蛋白质需要量增加等情况。②白蛋白合成障碍如慢性肝病。③白蛋白分解过多,见于慢性发热等消耗性病变。④白蛋白丢失过多,如肾病综合征引起的白蛋白尿,胸、腹腔积液等。

(2) 前白蛋白与视黄醇结合蛋白:电泳时血浆蛋白质中迁移比白蛋白快的部分即为前白蛋白,稳定时为四聚体,分子中心沟有两个结合甲状腺激素的位点。此外,视黄醇与血浆中视黄醇结合蛋白结合后,可同前白蛋白结合成更大的复合物,在血浆中转运。视黄醇结合蛋白虽然可以保护视黄醇不易被氧化,但分子量仅 21 000,仍可随尿排出,如进一步与前白蛋白结合成复合物则不能经肾小球滤过,而且如此结合有利于视黄醇在不同组织中的分配,保证重要器官的需要。肝脏病变时血浆前白蛋白与视黄醇结合蛋白均减少,而慢性严重肾脏病变时,血浆前白蛋白含量仍正常而视黄醇结合蛋白则明显升高。

(3) 转铁蛋白:是 β_1 球蛋白含量最多的成分,结构中具有两个金属结合位点,可以与二价或三价金属结合,与 Fe^{3+} 结合力最强,故名转铁蛋白(transferin, Tf),血浆中铁几乎全部与其结合,借以减少游离的铁离子对机体的毒性,防止铁由肾丢失。正常人血浆中 Tf 约 1/3 被铁饱和,而全部转铁蛋白的铁结合能力可达 3mg/L。此外,转铁蛋白尚有促进 DNA 合成,增强细胞生长的作用,故曾视为生长因子。幼红细胞等组织细胞膜上有转铁蛋白受体,Tf 与受体结合后细胞膜内陷,将铁输入细胞。尚发现转铁蛋白有抑制细菌及病毒生长的作用,即使加温至 56℃仍保留此种抗微生物作用。

慢性缺铁或病毒性肝炎早期,因合成增多而血浆转铁蛋白可升高,以致其铁饱和度降低;但血浆转铁蛋白含量与营养关系密切,营养不良时,血浆转铁蛋白含量下降,甚至比血浆白蛋白更为明显。

(4) 触珠蛋白:触珠蛋白(haptoglobin, Hp)是 α_2 球蛋白中的主要成分,以 α 及 β 链形成多种多聚体形式。凡有 α 链的多聚体均能与血红蛋白分子一对一结合,形成 Hp-Hb 复合物。正常血浆中全部 Hp 约能结合 3g Hb,通过此种结合可免游离 Hb 由肾小球滤出而阻塞肾小管;可将 Hb 运送至肝实质细胞或网状内皮细胞进行分解,并重新利用其中的铁。

触珠蛋白在血浆中正常有 Hp1-1、Hp2-2 及 Hp2-1 三种表型,主要是其 α 链结构上的差别,其相对含量随不同地区及民族而异。

触珠蛋白在血浆中正常含量随年龄、性别等而异。大多数新生儿血中无 Hp,出生后升高,4—6 个月达正常成人水平,男性高于女性,女子在排卵期明显降低,由于 Hp 属于急性时相反应性蛋白之一,故各种急慢性感染炎症都可出现血浆 Hp 升高,并与炎症严重程度平行,肿瘤患者也可升高,肾脏病变时不仅血中升高,甚至尿中也有排出。溶血性贫血因 Hb 释放过多消耗了 Hp 而可迅速降低;肝脏病变则因 Hp 合成能力下降而降低。

(5) 铜蓝蛋白：为含铜的 α_2 球蛋白，呈蓝色，故名铜蓝蛋白(ceruloplasmin, Cp)。实际上与红细胞中的血铜蛋白、肝中的肝铜蛋白及脑中的脑铜蛋白均相同。因其具有氧化酶活性，能催化苯二胺、儿茶酚、肾上腺素、5-羟色胺等氧化，临床上常据此来测定血浆铜蓝蛋白含量。血浆铜蓝蛋白能与 Cu^{2+} 结合而转运 Cu，细胞内含多种铜氧化酶(如细胞色素 C 氧化酶、酪氨酸酶)；本身又能作为氧化酶使 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+}，有利于体内铁的储存与动员，也有利于消化道内铜的吸收。

血浆铜蓝蛋白在新生儿含量很少，1 周岁时达成人水平，但成人 Cp 量有很大的种族差异，孕妇因雌激素能促进其合成而使其在血中升高。因为 Cp 也属急性时相反应性蛋白，故各种急慢性炎症疾病、恶性肿瘤、心肌梗死，甚至手术后均可因 Cp 蛋白合成增强而血中 Cp 升高。肝豆状核变性患者有先天性 Cp 缺乏症，血中 Cp 降低，影响铜的代谢，铜沉积于多种组织而导致肝硬化、基底神经节豆状核变性等病理变化。

血浆脂蛋白　血浆脂蛋白通常由多种载脂蛋白及多种脂类共同组成。载脂蛋白不单纯作为载体而运输各种脂类，更重要的为调节各种脂类在血浆中的代谢(详见“脂蛋白代谢”条)。

凝血系统蛋白质　见“凝血因子”条。

纤溶系统蛋白质　见“纤维蛋白溶解”条。

免疫球蛋白　见“免疫球蛋白”条。

补体系统　见“补体系统”条。

血浆蛋白酶抑制剂　凝血、纤溶、补体等系统血浆蛋白质不少是通过发挥其蛋白酶活性来发挥其功能的。然而，血浆蛋白中也包含了多种蛋白酶抑制剂，其总量达血浆蛋白的 10% 以上，其分子大小、含量多少、作用的专一性及作用方式在不同的抑制剂之间也有很多差别，对各种不同的蛋白酶起重要的调节作用(表 2)。

表 2　人血浆中主要蛋白酶抑制剂对各种蛋白酶的作用

抑制剂	胰蛋白酶	胰凝乳蛋白酶	血纤维蛋白溶酶	血浆舒缓激肽释放酶	胰脏舒缓激肽释放酶	凝血酶	C_1-酯酶	酯酶
α_1 抗胰蛋白酶	+	+	+	±	±	+	-	+
α_2 巨球蛋白	+	+	+	+	-	+	-	+
α_1 抗胰凝乳蛋白酶	-	+	-	?	-	-	-	-
抗凝血酶Ⅲ	+	-	+	±	-	+	-	-
α_2 血纤维蛋白溶酶抑制剂	+	+	+	+	?	+	-	?
C_1 灭活剂(C_{1INH})	±	±	+	+	-	-	+	-
间-α 胰蛋白酶抑制剂	+	±	-	-	-	-	-	-

注：“+”为有作用，“±”为作用不定，“-”为无作用

表 3　未知功能的人血浆蛋白质的性质

蛋　白　质	分 子 量	含糖量(重量%)	等 电 点	浓度(mg/L)
α_1 酸性糖蛋白	41 000	37.9	2.7	900
α_1T 糖蛋白	60 000	13.7		80
α_1B 糖蛋白	50 000	13.3	4.4—4.6	220
9.5S-α_1 糖蛋白	308 000	12.8	50	55
α_1 微球蛋白	26 700	20		54
Zn-α_2 糖蛋白	41 000	18.2	3.8	50
α_2HS-糖蛋白(富含组氨酸球蛋白)	49 000	13.2	4.1	600
3.8S-α_2 糖蛋白(富含亮氨酸球蛋白)	58 500	14.3	5.6—6.5	90
3.1S-α_2 糖蛋白	49 000	23	3.8—4.1	21
8S-α_2 糖蛋白	220 000	31.4	4.2—4.6	40
4S-$\alpha_2\beta_1$ 糖蛋白	60 000	27.7	4.0	0.2
β_2 微球蛋白	11 000	0	5.56	1.5
β_2 糖蛋白Ⅰ	40 000	18.8	5.4—6.25	200
β_2 糖蛋白Ⅱ	35 000	10	5.1—58	100
C 反应蛋白	110 000—140 000	0		<1

在各种蛋白酶抑制剂中，α_1 抗胰蛋白酶（α_1AT）含量最大，占抑制剂总量的 88%，是 α_1 球蛋白的主要成分，其作用十分广泛，除抑制胰蛋白酶外，还能抑制胰凝乳蛋白酶、凝血酶、纤溶酶、胶原酶、弹性蛋白酶等。早就发现，家族性肺气肿于 α_1AT 缺乏者易发生，这是由于肺部感染时炎症渗出物中的白细胞和巨噬细胞释放的蛋白酶，因缺乏抑制剂，可过多地破坏肺泡膜而导致肺气肿；婴儿肝病患者有 20%—25% 伴有 α_1AT 缺乏，此种缺乏引起肝损伤，与婴儿期肝硬化发生有关。

功能不明的血浆蛋白质 血浆中有不少蛋白质已被纯化，甚至结构也有所阐明，但功能至今了解很少，它们大多数为 α 球蛋白或 β 球蛋白，有些在临床上可用于诊断疾病。在应激状态下，作为急性时相反应性蛋白质，除了前述触球蛋白、α_1 抗胰蛋白酶之外，在功能不明的血浆蛋白质中 C－反应蛋白的升高十分显著的，因其能与肺炎球菌提取物中非特异的菌体多糖组分（C 组分）结合而沉淀，故命名 C－反应蛋白（C－reactive protein，CRP），其结构中有两种基团，第一基团能与 C 组分、核酸、肝素等阴离子物结合，第二基团则可与组蛋白、鱼精蛋白等阳离子性蛋白质结合，可以沉淀多种配体，或许具有解除此类物质毒性，或促进其清除，有利于炎症的消退和机体的修复，可以认为它具有十分重要的功能。未知功能的人血浆蛋白质的理化性质见表 3。

血浆酶

血浆中存在的多种来源的酶，统称为血浆酶（plasma enzymes）。临床化验中有时用血清作为检测某些血浆酶的材料，故也有称其为血清酶（serum enzymes）。由于体内的酶均在细胞内合成，故血浆酶皆来自细胞。根据各种酶在血浆中生理功能的差别，血浆酶分为：①血浆特异酶：系指在血浆中发挥重要催化作用而维持特有生物功能的酶，如与血液凝固及纤维蛋白溶解有关的多种酶，与血脂代谢有关的脂蛋白脂肪酶及磷脂酰胆碱胆固醇转酰基酶、与活性物质生成有关的肾素等，皆属于此类。②外分泌酶：系由胰腺、唾液腺或前列腺等外分泌腺分泌的淀粉酶、脂酶、酸性磷酸酶等。腺体中此类酶含量丰富，随着细胞更新，此类酶进入血浆也多，但是在血浆中缺少此类酶的相应底物或激活剂，以致在血浆中并无实际生理功能，但可用于临床诊断相应外分泌腺的疾病。③细胞酶：系指各种细胞在生理或病理情况下的更新或损伤，以致不少的细胞内酶进入血浆，成为血浆酶的特殊来源，虽无任何生理功能，但在临床诊断上具有重要价值。尤其是某些组织特有的酶在血浆中含量的急剧变化，有助于诊断该组织的病变。上述血浆特异酶类属血浆蛋白质，而外分泌酶和细胞酶两类不属于血浆蛋白质。

血浆酶的来源 正常血浆特异酶来源于不同的分泌细胞，其在血浆中的含量会因分泌该酶的细胞功能而有所改变。大多数凝血因子由肝细胞分泌。因子Ⅺ及Ⅻ则可能来自网状内皮细胞，组织凝血活酶（因子Ⅲ）来自各种组织，这几种因子与血液凝固的启动有关。血浆纤溶酶原可能由骨髓嗜酸性粒细胞合成，而血中各种纤溶激活剂则主要是来自多种组织及血管内皮细胞的蛋白酶，随着组织的损伤或凝血的发动，也同时启动了纤维蛋白溶解过程。脂蛋白脂肪酶由脂肪组织或肌肉组织等合成并分泌，附着在血管壁上，肝素则能使此酶释放到血浆中，肝细胞可分泌其中的肝脂酶，也随肝素的作用而释放入血；同时肝脏也能分泌磷脂酰胆碱胆固醇转酰基酶入血以促进血中胆固醇的酯化而形成脂蛋白中富含的胆固醇酯。根据以上情况，血浆特异酶主要来自肝细胞或血管内皮细胞。但肾素则是由肾球旁颗粒细胞所分泌的特异蛋白酶，能催化肝细胞分泌的一种 α_2 球蛋白（血管紧张素原）水解而生成血管紧张素Ⅰ，血中肾素含量因血钠减少或循环血量降低而分泌增多，病理性升高时则可导致高血压。

正常血浆中的外分泌酶或细胞酶主要来自正常的细胞更新，特别是红细胞的更新。随着细胞的衰老破坏，细胞中各种酶皆可进入血浆。随着细胞更新增快，血浆中有些酶也相应增多，例如溶血性贫血时，红细胞中许多酶（如乳酸脱氢酶等）进入血浆相应增多；甲状腺功能亢进时，由于肌肉更新增强，可导致血清肌酸激酶活性增高。

许多引起局部细胞破坏增强的病变，可以导致该组织中的酶释放入血，使血浆中相应的酶活性升高，如肝炎时血清丙氨酸转氨酶（谷丙转氨酶）、天冬氨酸转氨酶（谷草转氨酶）等活性升高；心肌梗死时血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶等升高；急性胰腺炎时，血清或尿中淀粉酶升高等。

在有些病理情况下，并未发现任何细胞形态上的变化，也会出现血清中有关的酶活性升高的现象，如组织缺氧或供能不足时，血清酶相应增高，这与细胞膜因损伤使酶从膜孔中溢出有关，其病理释放机制尚有待阐明。

血浆中有些酶活性的升高与相应组织中该酶的生物合成增强有关。如胃溃疡时，由于胃粘膜中胃蛋白酶原合成增多，血及尿中此种外分泌酶也相应增多，血清碱性磷酸酶在正常成人中约有 50% 来自成骨细胞，在儿童血清中所占比例更大。当骨质发生病变（如佝偻病等）而成骨细胞增生时，血清中此酶也相应增高；梗阻性肝脏病变时，也是由于肝细胞中的碱性磷酸酶合成增加而使血清中此酶升高，这并非由于胆道排泄

减少所致。不同组织中，各种酶的含量不一，也有不同的同工酶谱，利用某一组织中某种酶含量特别多，或特异存在，或存在特殊的同工酶谱，进行血浆酶测定是血浆酶用于诊断特异组织病变的基础。例如精氨酸代琥珀酸裂解酶主要存在于肝脏中，肝脏病变时，血浆中此酶活性呈灵敏性特异性升高；心肌中乳酸脱氢酶(LDH)的同工酶主要是 LDH_1(H_4 型)，故心肌梗死时，血清 LDH_1 特异性存在及其升高的阳性率均高于血清总 LDH 活性的测定，因此，血清 LDH 同工酶谱的检测比总 LDH 测定有更高的诊断价值。

血浆酶的灭活和排泄　已知多种酶在血浆中的半寿期均小于一般血浆蛋白质，如丙氨酸转氨酶的半寿期仅有0.7d，乳酸脱氢酶1.5d，而血浆蛋白平均为4.8d，总之，血浆酶的更新是较快的。此种更新主要是通过网状内皮系统的内吞而进行的，血浆中一些蛋白酶也有降解酶蛋白的作用。

胆汁中含有少量的酶，现知系来自胆管上皮细胞，胆汁并非是血浆酶排泄的正常途径。肾脏通过肾小球滤过可排泄血浆中部分分子量较小的酶，如淀粉酶(分子量 45 000)及胃蛋白酶原(分子量 42 500)等。分子量大于 7 万的酶难透过肾小球基底膜而进入尿液。通常尿道结扎也不致影响血浆中各种酶的水平，由此可见，排泄障碍一般不是血浆酶活性升高的重要原因。

血型

血型是血细胞上特异抗原的类型，虽然在白细胞与血小板也发现有血型，但通常血型是指红细胞血型。这种抗原是由种系基因控制的多态性抗原，称血型抗原，曾称凝集原。在血清中存在有相应的抗体。某种抗原与其相应的抗体相遇，就会使红细胞凝集，有害于机体。血型抗体也称之为凝集素。

血型抗原与抗体

血型抗原　血型抗原是染色体上特定基因的产物。一组基因控制一种抗原的产生。决定抗原特异性的基因若为等位基因，或在染色体上位置非常接近以致同时被遗传的基因，这些抗原就属于同一血型系统。血型抗原存在于各种血细胞表面以及大多数人的组织细胞上，有些血型抗原(如 ABO 系统)还以可溶性的形式存在于血清、唾液、胃液、精液、羊水、乳汁、尿、汗及泪液等体液中，其中血型物质最丰富和最易取得的是唾液。

已经发现不少血型系统的抗原是镶嵌于细胞膜上的糖蛋白和糖脂，它们所含的糖都是由少数糖基组成的寡糖链，血型抗原的特异性决定于其寡糖链的组成联结方式与顺序。一些血型系统有共同性的前驱物质。在前驱物质寡糖链的不同位置上联接不同的糖基，即构成不同特异性的血型抗原物质。决定血型抗原特异性的基因的作用，就是决定细胞内合成具有一定特异性的转糖基酶，从而决定所形成的抗原。

血型抗体　血型抗体主要是 IgG 与 IgM 球蛋白，但也有些抗 A、抗 B 及 Rh 抗体是 IgA 球蛋白。血型抗体有的是天然存在的，有的是免疫后产生的。天然存在的抗体大多数系 IgM 球蛋白，为完全抗体，分子量大，不能通过胎盘，因此不引起新生儿溶血病。这种抗体主要存在于 ABO、MN、P 及 Lewis 等血型系统中。免疫抗体最初出现时也是 IgM 型完全抗体，在免疫后期变为 IgG 型不完全抗体，分子量较小，可通过胎盘，能引起新生儿溶血性疾病，并与输血反应有密切关系。不完全抗体虽然能结合红细胞上的抗原，但在盐水等介质中不能使红细胞凝集。血型抗体除了能够凝集相应的红细胞、白细胞、血小板之外，IgM、IgG_1、IgG_2、IgG_3 类型的抗体还具有结合补体的能力。

人类主要的血型系统　人类血型是由 Landsteiner 于 1900 年首先发现的，即现在的 ABO 血型系统。后来他与 Levine 共同发现 MNP 系统；1940 年他与 Wiener 又发现了 Rh 系统。目前发现人类红细胞上至少有 22 类血型系统，控制近 400 个抗原，但大多数抗原仅作为遗传成分(亲子鉴定)，无临床意义。临床上主要血型系统见表 1，其中以 ABO 血型和 Rh 血型在临床上最重要和常见，其他系统较少见或很罕见。血型中还有一些亚型，并分高、低频率两个组。亚型是指那些属于同一血型抗原，但在结构和性能上有一些差异。高频率组是指此组血型抗原大多数人有；低频率组则是指此组血型抗原只少数人有。

表 1　人类主要的血型系统

系　统	常见同种抗原	所在染色体号
ABO	A_1、A_2、B、H	9
Rh	C、c、D、d、E、e	1
MNS_s^*	M、N、S、s、U	4
Kell	K_K、Kp^a、Kp^b、J_s^a、J_s^b	2
Duffy	Fy^a、Fy^b、Fy^4	1
Kidd	JK^a、JK^b	2
Lutheran	Lu^a、Lu^b	19
Xg	Xg^a	X
P**	P_1、P_2	6
I	I、i	
Lewis	Le^a、Le^b	19

* MNSs 系统的 M^g 抗原罕见

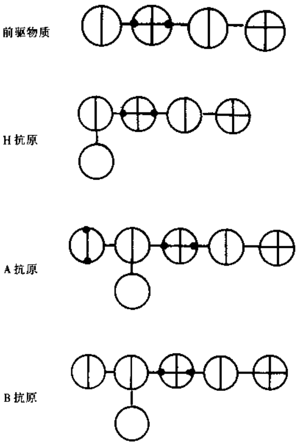
** P 系统中 P^k 表现型罕见

ABO 系统　ABO 系统是正常人血清中唯一存在的常规“天然抗体”血型系统。这类血型系统的人体在

出生6个月内,无相应A抗原或B抗原的个体血清中恒定存在很强的天然血型抗体,也称凝集素;在6个月后才存在天然抗体。

ABO系统的抗原与抗体 ABO系统的抗原为A、B或H抗原,除淋巴细胞、脑和脊髓以外,几乎在全身的组织和细胞上都表达血型。在人体红细胞表面有A抗原的是A型;有B抗原的是B型;两种抗原都有的是AB型。O型的红细胞上则没有这两种抗原。ABO系统血型明确而有规律地分成上述4型,此被认为构成血型学的基础。

ABH系统的糖脂类血型抗原有共同的前驱物质



ABH系统特异抗原决定簇示意图

半乳糖, 葡萄糖, N-乙酰半乳糖胺
N-乙酰葡糖糖胺 岩藻糖

如图所示。这种前驱物质在末端半乳糖基上接一个岩藻糖即成H抗原,即O型物质,A与B抗原又是在此基础上形成的。若不能形成H,则A与B抗原均不能形成。极少数人缺乏H基因前驱物质而转化成Oh表现型,又称Bambag型。在这类人的血清中,有抗A、抗B和抗H抗体。因此,除了Oh同型者外,它与所有其他血型人的红细胞均不相容。

ABO系统血型人的血清中有两种抗体:抗A(α抗体)和抗B(β抗体)。A型人的血中有抗B;B型人有抗A,O型人有抗A抗B两种抗体,而AB型人血清中无抗A和无抗B。ABO血型系统的构成见表2。

表2 ABO血型系统

表现型	基因型	红细胞上的抗原	血清中的抗体
A	AA,AO	A	抗B
B	BB,BO	B	抗A
AB	AB	A.B.	—
O	OO	—	抗A,抗B

A型借助抗A又可分为两个亚型 A_1 及 A_2,同样AB型亦可分为 A_1B 和 A_2B。约20%有A抗原的人系亚型 A_2。A_2 型的A抗原较 A_1 型为弱,而 A_2B 的A抗原最弱。此外,A型还有一些较弱的亚型,其中主要有 A_3、A_x 和 A_m,其红细胞上A抗原比 A_2 还弱,与抗 A_1 呈阴性反应。

ABO血型鉴定及抗原与抗体的凝集反应 在临床上,输血前,血型的鉴定及相互配血极为重要,见表3。

表3 ABO血型鉴定

红细胞	血清中抗体		红细胞凝集反应	
抗原	α	β	α	β
O	+	+	-	-
A	-	+	+	-
B	+	-	-	+
AB	-	-	+	+

注: α(抗A),β(抗B)

ABO系统的遗传 主要由 A、B 和 O 三个等位基因控制。这些基因为等显性基因,按孟德尔遗传定律遗传,不过 O 基因为无效等位基因,不能表达血型抗原。在一对染色体上只要有一个显性基因,红细胞上就可表达出相应的抗原。ABO系可有6种基因型,其

表4 ABO血型的表现型和基因型及其遗传

表现型	基因型	父母表现型	子女表现型
O	OO	A×A	A,O
A_1	A_1A_1,A_1O	A×B	A,B,O,AB
A_2	A_2A_2,A_2O	A×AB	A,B,AB
B	BB,BO	A×O	A,O
A_1B	A_1B	B×B	B,O
A_2B	A_2B	B×AB	A,B,AB
		B×O	B,O
		AB×O	A,B
		AB×AB	A,B,AB
		O×O	O

中 *O* 型人是纯合子；AB 型人是杂合子；A 型或 B 型人可以是杂合子，也可以是纯合子。ABO 血型的表现型和基因型及其遗传情况见表 4。

Rh 系统 Fisher 假定 Rh 系统有三对密切连系的等位基因 *Cc*、*Dd* 和 *Ee* 控制 6 个抗原。这些抗原分别命名为 C 和 c、D 和 d、E 和 e，其抗原性的强弱次序是 D＞E＞C＞c＞e＞d。各基因不同的组合而成为 8 种基因组合体——*CDe*(R^1)、*cDE*(R^2)、*cDe*(R^0)、*CDE*(R^z) *Dde*(r')、*cdE*(r'')、*CdE*(r^y)、*cde*(r)。每个人具有两个这样的基因组合体，从父母各遗传一个。这些基因组合体不同的组合而产生 36 种基因型。

Rh 抗体天然发生的极少，其中较为常见的为抗 E 抗体。绝大多数 Rh 抗体是免疫抗体，经过妊娠或输血后产生，这些免疫抗体属于 IgG 或 IgM 球蛋白。目前发现的抗体有抗 D、抗 C、抗 c、抗 E 和抗 e 等五种。未发现有抗 d，所以认为“*d*”基因是静止的。用上述五种抗血清检查红细胞，可将人群分为 15 个 Rh 表现型。1－8 均为 D 阴性(表 5)。

表 5 Rh 血型系统

型号	与抗血清的反应					表现型	
	C	D	E	c	e	Fisher 表示法	通常表示法
1.	－	－	－	＋		ccddee	rr
2.	－	－	＋	＋	＋	ccddEe	$r''r$
3.	＋	－	－	＋		Ccddee	$r'r$
4.	＋	－	＋	＋		CcddEe	$r'r''$
5.	－	－	＋	＋	－	ccddEE	$r''r''$
6.	＋	－	－	－		CCddee	$r'r'$
7.	＋	－	＋	－	＋	CCddEe	$r'r_y$
8.	＋	－	＋	－	－	CCddEE	r_yr_y
9.	＋	＋	－	＋		CcDee	R_1r
10.	＋	＋	－	－		CCDee	R_1R_1
11.	＋	＋	＋	＋	＋	CcDEe	R_1R_2
12.	－	＋	＋	＋	－	ccDEe	R_2r
13.	－	＋	＋	＋		ccDEE	R_2R_2
14.	－	＋	－	＋		ccDee	R_0r
15.	＋	＋	＋	－		CCDEe	R_1R_z

Rh 血型的临床意义 几乎所有的 Rh 抗体都是由于 Rh 血型阳性的血液输人 Rh 阴性人的血液后而产生；或者是由于胎儿母亲是 Rh 阴性，而胎儿继承其父亲的基因而属于 Rh 阳性，当胎儿屏障有小的渗漏时，胎儿的 Rh 可渗人母亲血循环中，这就产生了同种免疫，即在母亲产生了 Rh 抗体。大约有 5%Rh 阴性的产妇会有抗 D 抗体。在输血前，常规检测 Rh 因子是避免血型反应的重要步骤。

Rh 系统的遗传 C 和 c 以及 E 和 e 均为相对的 Rh 抗原，而 D 则为 Rh 血型系统的重要抗原，决定人类红细胞为 Rh 阳性或为 Rh 阴性。这些抗原均按常规染色体等显性方式遗传。按照其基因位点位于人类第 1 对染色体上。至于这些基因存在于位点中的情况则有不同的解释。Fisher 认为一条染色体上有 3 个紧密连锁的基因位点，分别称为 D、C、E 位点，每一位点上有几个等位基因，如 *C* 和 *c*、*E* 和 *e*、*D* 和 *d*（*d* 为静止基因)，不同位点的基因组成复合体，即前述的 9 种基因复合体。基因按固定的单位型或基因复合体遗传，基因型按两个单倍型表达如 *CDe*/*cde*(表 6)。

表 6 Rh 系统遗传基因

表现型号码	基因型	
	Fisher 表示法	通常表示法
1	*cde*/*cde*	rr
2	*cdE*/*cde*	$r''r$
3	*Cde*/*cde*	$r'r$
4	*Cde*/*cdE*	$r'r''$
	CdE/*cde*	r^yr
	cdE/*CdE*	$r''r^y$
5	*cdE*/*cdE*	$r''r''$
6	*Cde*/*Cde*	$r'r'$
7	*Cde*/*CdE*	$r'r^y$
8	*CdE*/*CdE*	r^yr^y
9	*CDe*/*cde*	R^1r
	CDe/*cDe*	R^1R^0
	cDe/*Cde*	R^0r'
10	*CDe*/*CDe*	R^1R^1
11	*CDe*/*Cde*	R^1r'
	CDe/*cDE*	R^1R^2
	CDe/*cdE*	R^1r''
	cDE/*Cde*	R^2r'
	CDE/*cde*	R^zr
	cDe/*CdE*	R^0r^y
	cDe/*CDE*	R^0R^z
	CDE/*cdE*	R^zr''
	cDE/*CdE*	R^2r^y
	cDE/*CDE*	R^2R^z
12	*cDE*/*cde*	R^2r
	cDE/*cDe*	R^2R^0
	cDe/*cdE*	R^0r''
13	*cDE*/*cDE*	R^2R^2
	cDE/*cdE*	R^2r''
14	*cDe*/*cde*	R^0r
	cDe/*cDe*	R^0R^0
15	*CDe*/*CDE*	R^1R^z
	CDE/*Cde*	R^zr'
	CDE/*CDE*	R^zR^z
	CDe/*CdE*	R^1r^y
	CDE/*cdE*	R^2r^y

白细胞抗原系统 白细胞抗原是从血清中发现有白细胞与血小板的抗体后，从而提出这些血细胞载有白细胞和血小板的抗原。上述抗体是在多次输血的患者或在经产妇血清中发现，而这些抗原在相同种族的个体中是不同的，称之为同种抗原(alloantigen)。由于输血或妊娠，这些抗原有可能进入机体，并引起同种抗体反应。近年来有关白细胞、血小板抗原系统的研究发展很快，并证明了它们在医学各领域中具有重要性。

血小板血型 血小板血型抗原(blood platelet antigen)可以分为与其他血液成分及组织共有的和血小板本身特有的两大类。现在已有3种血小板抗原已被公认，即Zw(Pl^A)，K_0及Pl^E，这些都是由2个等位基因所控制的抗原系统。控制Zw^a抗原的遗传基因是等显性基因，抗Zw^a抗体可在母子不相容性新生儿血小板减少症的母体血清中检出，另外也能在接受输血患者血清内找到。此种抗原在临床上是一种极为重要的抗原。

抗血小板抗体主要是IgG型抗体，但有时也能检出IgM型凝集抗体。现已阐明血小板除有血小板特有的抗原外，还有ABO抗原、HLA抗原。患者如有相应这些同种抗原的抗体时，对他们输注血小板，血小板在机体内立即被破坏。除ABO血型抗体之外，相应血小板的自然抗体尚未发现。血小板抗体还可因妊娠及输血而产生，如有妊娠史妇女中5%—10%产生抗HLA抗体。此外，当反覆进行血小板输血疗法时，因病人体内逐渐产生血小板抗体，输血的临床效果也随之减少。对于已产生抗血小板抗体的人，用放射性核素标记的不相容的血小板输入时，可发现输入后的血小板迅速从血流中消失。据研究，当每一个血小板被最低有500—1 000分子的抗体结合时，血小板就会被破坏。

造血器官

造血器官(hemopoietic organs)指产生血细胞的各种器官。人的血细胞最初是在胚胎卵黄囊壁的血岛生成的，以后陆续在肝脏、脾脏和骨髓等器官内发生。出生后的造血器官有骨髓、胸腺、脾脏和淋巴结等。其中骨髓是主要的造血器官，主要产生红细胞系、粒细胞系、单核细胞系和巨核细胞－血小板系；胸腺、脾脏、淋巴结等淋巴器官及淋巴组织则是淋巴细胞(T、B淋巴细胞)生成和增殖的场所。通常将胸腺、脾脏、淋巴结归为淋巴器官，它们是免疫系统的主要组成部分。

骨髓位于骨髓腔中，骨髓分为红骨髓(造血髓)和黄骨髓(脂肪髓)。胎儿及新生儿时期的骨髓都是红骨髓，约从5岁开始，在某些长骨干中出现黄骨髓，并随着年龄的增长逐渐增多。至成年时，红骨髓和黄骨髓各占一半，红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨骺端的骨松质内。红骨髓主要由血窦和造血组织构成，含有大量幼稚血细胞和红细胞，呈红色，造血功能活跃。黄骨髓主要是脂肪组织，仅含少量幼稚血细胞，呈黄色。黄骨髓仍保持有造血潜能，当机体需要时可转变为红骨髓。

红骨髓的功能主要是生成红细胞、粒细胞、单核细胞、血小板、B淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞等。红骨髓内还储备有一定数量的造血干细胞，保持造血潜能。红骨髓含有丰富的单核细胞和巨噬细胞，能吞噬和清除病菌、异物及衰老伤亡的血细胞。红骨髓除了能产生B淋巴细胞和NK细胞外，并向胸腺提供定向造血干细胞以产生T淋巴细胞，红骨髓还有防御和免疫的功能。

血窦 血窦是由进入红骨髓的动脉毛细血管分支形成的形状不规则的窦状腔隙。血窦彼此连接成网，其管径较粗，约50—75μm。窦壁衬贴有孔内皮，内皮细胞扁平而狭长，胞核凸向管腔，核两侧胞质甚少，胞质中除了有各种细胞器外，还有许多吞饮小泡，显示内皮细胞有活跃的物质交换功能。内皮细胞间有连接复合体，内皮外有不完整的基膜，基膜外有扁平多突的周细胞覆盖，其覆盖血窦外表面的程度与造血功能活跃程度成反比，造血功能越活跃，血细胞穿过内皮越频繁，周细胞的覆盖面越小。血窦内外还有单核细胞和巨噬细胞，窦外更为丰富，其伪足常插入内皮细胞之间，吞噬血流中的异物、细菌和衰老伤亡的血细胞。

造血组织 造血组织分布于血窦之间，由网状组织和造血细胞构成。网状细胞和网状纤维共同构成造血组织的网架，网孔中充满处于不同发育阶段的各种血细胞以及少量造血干细胞、巨噬细胞、脂肪细胞和间充质细胞等。网状组织在红骨髓中不仅起支持作用，并且还与巨噬细胞和微血管等一起构成造血诱导微环境(hemopoietic inductive microenvironment)，调节造血细胞的增殖和分化。发育中的各种血细胞在造血组织中的分布具有规律性。发育各阶段的幼稚红细胞常成群嵌附在巨噬细胞表面，构成红细胞造血岛。红细胞造血岛位于血窦附近，随着细胞的发育成熟逐渐贴近血窦壁，脱去细胞核成为网织红细胞，脱出的细胞核及有缺陷的幼稚红细胞被巨噬细胞吞噬。网织红细胞通过血窦内皮进入血流。骨髓中各阶段发育的幼稚粒细胞也形成造血岛，其中心也有巨噬细胞，但形状不如红细胞造血岛规则。粒细胞造血岛多远离血窦，由于粒细胞有活泼的运动能力，细胞成熟后借其变形运动移向血窦，穿过内皮。巨核细胞常紧贴在窦壁上，巨核细胞的胞质伸入窦壁内皮细胞之间的间隙内，血小板自巨核细胞的胞质分离后直接进入血液。一般认为，血细胞成熟后穿过内皮细胞的间隙进入血流。当造血活跃时，局部堆积大量成熟血细胞，挤压血窦壁，使窦壁变得更薄甚至不完整，便于血细胞穿过。

近年来，将全血细胞减少的再生障碍性贫血称为

骨髓衰竭(bone marrow failure),它可发生于任何年龄,可由遗传性因素、药物过敏、接触化学物质或其他疾病引起,表现为贫血、白细胞减少和血小板减少等。

造血生长因子

造血生长因子(hematopoietic growth factors)是一类刺激定向造血干细胞增殖的细胞因子,已确定的有集落刺激因子(CSFs)、红细胞生成素(EPO)和白介素(IL)等。

集落刺激因子 集落刺激因子(colony stimulating factors,CSFs)包括巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF,又称CSF-1)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等。

(1) M-CSF:M-CSF最早发现于一些细胞系的条件培养液,它存在于人体的血清及某些组织中,能刺激巨噬细胞分裂,故又称巨噬细胞生长因子(MGF),M-CSF为一种分子量为70 000的糖蛋白,它由两个分子量为35000多肽以二硫键连成。体外实验发现,M-CSF能调节单核吞噬细胞前体的增殖分化,其作用有选择性,对成熟的巨噬细胞不起作用。体内实验给动物静注M-CSF,可明显增加循环血和组织中单核-巨噬细胞的数量。M-CSF在体内或在体外与其他影响巨噬细胞增殖的生长因子有协同效应,在与一些作用于早期髓系干细胞的造血因子如IL-1、IL-3、IL-6或GM-CSF共同存在时,M-CSF能刺激早期的多能造血干细胞形成巨噬细胞集落。已发现M-CSF的输注可加速化疗所致的中性粒细胞和血小板减少的恢复而没有严重的副作用。

(2) G-CSF:G-CSF是一种刺激骨髓细胞集落形成的集落刺激因子,它能特异地刺激和调节粒细胞系统的增殖、分化、存活和活化。G-CSF可从肺的条件培养液中获得。纯化的人G-CSF为分子量19 000的糖蛋白。G-CSF能刺激骨髓细胞形成粒细胞集落,而且也能作用于成熟的中性粒细胞,使其生存期延长,并使其激活而杀伤肿瘤细胞,参加抗体依赖性杀伤效应。当G-CSF注射入动物体内,有白细胞增多。G-CSF的体内效应具有粒系特异性,不影响红细胞、淋巴细胞和单核细胞。G-CSF体内注射能明显促进粒系造血的恢复。临床研究发现,对放疗或大剂量化疗后肿瘤患者体内注人G-CSF可显著改善因放疗或化疗所致的粒细胞缺乏。对于放疗或大剂量化疗后接受骨髓移植的患者,G-CSF体内应用也可明显促进中性粒细胞数量和功能的恢复,而且无严重毒副反应。

(3) GM-CSF:小鼠肺条件培养液能刺激粒细胞和巨噬细胞集落生成,经纯化后的活性成分被命名为粒(巨)噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),已发现很多细胞在一定刺激原作用下可产生GM-CSF。GM-CSF的生理性来源有淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和间皮细胞等,其病理性来源有急性粒系白血病细胞和实体瘤细胞等。GM-CSF能刺激粒细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞的干细胞。早期全部干细胞分裂均需要GM-CSF参与。GM-CSF还能刺激红系和巨核细胞的起始分裂,但需与促红细胞生成素或M-CSF的配合。GM-CSF还能激活成熟的粒细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞。GM-CSF还能刺激中性粒细胞和巨噬细胞的抗体依赖细胞介导的细胞毒(ADCC),诱导巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。GM-CSF的应用有助于增加白细胞,激活巨噬细胞,促进抗体依赖细胞介导的细胞毒作用而杀伤肿瘤细胞。GM-CSF还可加速骨髓移植病人和经细胞毒药物治疗病人的骨髓恢复。

红细胞生成素 红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是一种加速红细胞生成的物质。它是一种分子量为30 000—39 000的糖蛋白。肾脏皮质、肾小管周围的细胞及髓质外层细胞为产生EPO的部位。此外,肝脏的部分细胞也可产生EPO。EPO作用于靶细胞后可使胞质内Ca^{2+}浓度增加,细胞内蛋白合成增加,使红系前体细胞向红系细胞分化。分泌EPO的细胞存在氧分压感受器,感受器感受缺氧刺激后,细胞分泌EPO。EPO通过血液循环到达骨髓,刺激红系细胞增殖。EPO不足的贫血有肾病晚期贫血,甲状腺功能减退性贫血、新生儿贫血和营养不良性贫血等。EPO可减轻由慢性肾病引起的贫血。目前正在进行将EPO用于纠正恶性肿瘤、化疗及类风湿性关节炎等引起的贫血的研究。

白介素(interleukin,IL) 至今已发现十多种,将与造血有关的IL分述如下:

(1)IL-1:IL-1是一种重要的细胞因子。IL-1能够促进原始骨髓造血干细胞的集落增殖,同时能促进人体其他细胞释放造血生长因子而促进造血。体外试验表明,单用IL-1并不能促进骨髓培养的集落产生,但IL-1同其他生长因子如IL-3等联合应用可促进原始骨髓干细胞的生长。在骨髓培养中加人IL-1,有利于髓系干细胞和红系细胞的存活。IL-1还可诱导各种不同细胞产生相应的造血生长因子。IL-1作用于血管内皮细胞,诱导产生GM-CSF、G-CSF和M-CSF,刺激成纤维细胞产生GM-CSF和IL-6,刺激T淋巴细胞和单核-巨噬细胞产生GM-CSF等。IL-1对原始造血细胞的效应及其诱导产生其他造血生长因子并具有与之协同的能力,使它有可能成为一种治疗骨髓破坏的细胞因子。

(2) IL-2:是一种由T淋巴细胞分泌的在机体免疫应答中起关键作用的细胞因子,其主要生理功能是促进T淋巴细胞的增殖。辅助性T淋巴细胞经抗原或丝裂原刺激后产生并分泌IL-2。IL-2刺激激活的T淋巴细胞进入细胞周期的G_1期。目前IL-2在临床

上主要用于肿瘤治疗，它可将淋巴细胞激活为淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)，在体外大量扩增后，回输给肿瘤患者，已在部分患者获得疗效，有望成为一种重要的治疗方法。

(3) IL－3：IL－3 又称多集落刺激因子(multi－CSF)，是作用于较早期造血阶段和具有广谱效应的造血刺激因子。IL－3 是 T 淋巴细胞受促分裂原或抗原刺激后产生的一种淋巴因子。IL－3 支持各个分化阶段造血细胞的增殖，促进骨髓多能干细胞和各系干细胞的分化增殖，刺激中性粒细胞、嗜酸粒细胞、巨核细胞、红细胞等生成。IL－3 和 GM－CSF 都是对多种造血细胞有作用的广谱生长因子，但其作用方式及效应有所不同，IL－3 作用较缓慢而持续时间较长，此外，还发现 IL－3 能促进成熟的嗜酸粒细胞和单核细胞的吞噬功能。IL－3 的体内作用为使嗜酸粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞增加，但淋巴细胞系变化不明显。由于 IL－3 对早期阶段的造血细胞作用谱较广，故可用于诱导放疗、化疗或骨髓移植后患者粒系造血和血小板的生成。

(4) IL－5：IL－5 的主要生物学活性为诱导分化 B 淋巴细胞，刺激 B 淋巴细胞生长，诱导 IgA 分泌和 IL－2 受体。此外，IL－5 还可特异性促进嗜酸粒细胞的终末分化与增殖。使用抗 IL－5 抗体对临床上治疗嗜酸粒细胞增多症具有潜在应用前景。

(5) IL－6：IL－6 是一种调节免疫应答、急性期反应和造血作用的细胞因子。许多不同类型的淋巴类或非淋巴类细胞，如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞都可产生 IL－6。刺激 IL－6 分泌的刺激物有促分裂原、脂多糖、病毒、IL－1、TNF 及干扰素－β (IFN－β)等。IL－6 不仅对淋巴细胞，而且对造血干细胞、肝细胞及神经细胞具有广泛多样生物学活性，与造血有关的作用有增强造血干细胞生长、诱导 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞分化。IL－6 与 IL－3 协同支持多潜能干细胞的分化，有利于体外扩增造血干细胞，因而可用于骨髓移植。IL－6 对早期造血干细胞的增殖与分化起重要作用，刺激粒系与巨核细胞系造血集落的生长，并能刺激巨核细胞成熟，增加血小板数量，故 IL－6 可用于骨髓移植，重建造血功能，或治疗放疗、化疗所致血小板减少等。

造血过程

造血过程(hemopoietic process)是造血干细胞经过增殖、分化直至生成各种成熟血细胞的过程。各种血细胞都有一定的寿命，成熟红细胞平均寿命 120d，而循环的白细胞除淋巴细胞外，其寿命长短不一，一般不超过 1d。体内血细胞不断地衰老和死亡，由新生的血细胞不断补充，以维持外周血循环中血细胞数量和质量的动态平衡。

骨髓内造血过程 一般认为，在骨髓内的造血过程包括三个阶段。第一阶段是造血干细胞(多能造血干细胞)分裂，即通过自身复制保持自身数量稳定，并分化出各系定向造血干细胞；第二阶段是各系造血干细胞(定向造血干细胞)增殖分化为各种幼稚细胞(母细胞)，一个定向造血干细胞可生成很多幼稚细胞；第三个阶段是幼稚细胞发育成熟为各系血细胞，已可从形态上辨认出各系血细胞的特征。

造血干细胞 造血干细胞(hemopoietic stem cell)是生成各种血细胞的原始细胞，又称多能造血干细胞。造血干细胞起源于人胚早期(受精后第 2 周末)的卵黄囊血岛，先就地造血，第 6—7 周时，造血干细胞经血流迁入胚肝，12 周时迁入脾脏，第 4 个月时迁入骨髓。第 3—7 个月的胎儿肝脏是主要的造血器官，含有较多的造血干细胞。出生后造血干细胞主要存在于红骨髓，约占骨髓有核细胞总数的 0.5%。其次是脾脏和淋巴结，而外周血中只有极少量。

造血干细胞的基本特性是：①具有旺盛的增殖潜力，在一定条件下能反覆分裂和大量增殖，而在一般生理状态下，大多数细胞(约 90%)处于 G_0 期静止状态。②具有多向分化潜能，在一些因素的作用下能向各系血细胞分化。③具有自我更新能力，即细胞分裂后的子代细胞仍具有原有特性，故造血干细胞可终身保持其恒定的数量。一般认为，造血干细胞的形态很象小淋巴细胞，但与小淋巴细胞比较，造血干细胞具有体积略大(直径为 7—9μm)，核仁明显，核染色质疏松和细胞器较少的特点。

造血干细胞最初是用小鼠脾集落生成实验证实的。将正常小鼠的骨髓细胞悬液输给受致死量射线照射的同系小鼠，能使后者重新获得造血能力而免于死亡。将小鼠解剖后，发现重建造血的原因是脾内出现的许多小结节状造血灶，称为脾集落(spleen colony)。脾集落内含有红系细胞、粒系细胞、巨核系细胞或三者混合存在。脾集落生成数与输入的骨髓细胞数成正比关系，表明骨髓中有一类能重建造血的原始血细胞。每个集落的细胞来自一个原始血细胞。一个集落为一个克隆(clone)，称为脾集落生成单位(colony forming unit－spleen, CFU－S)，一个 CFU－S 代表一个造血干细胞。近来研究发现，造血干细胞中存在不同分化等级的细胞群体，如髓系干细胞可分化为红细胞系、粒细胞－巨噬细胞系、巨核细胞系定向造血干细胞；淋巴系干细胞可分化为各种淋巴细胞。

定向造血干细胞 造血干细胞在一定的微环境和某些因素的调节下，分化为几种不同的造血干细胞，它们进一步再分别分化为各种幼稚血细胞。定向造血干细胞也是一种相当原始的具有增殖能力的细胞，但已失去多向性分化的能力，只能向一个或几个血细胞系

定向增殖分化。定向造血干细胞的增殖能力有限，须依靠造血干细胞的增殖来补充。目前已确认的定向造血干细胞有以下几种：①红细胞系造血干细胞，在红细胞生成素的作用下分化形成红系集落，称为红细胞集落生成单位（CFU－E）。②中性粒细胞－单核细胞系造血干细胞，在粒细胞生成素作用下分化形成该种细胞的集落，称为粒细胞单核细胞系集落生成单位（CFU－GM）。③巨核细胞系造血干细胞，在血小板生成素作用下形成巨核细胞集落，称为巨核细胞集落生成单位（CFU－M）。

血细胞发生过程的形态演变　应用光镜观察Giemsa－Wright染色的骨髓涂片标本，可以分辨血细胞发育过程的形态结构变化。血细胞发生是一连续发展过程，但可大致分为三个阶段：原始阶段、幼稚阶段（又分早、中、晚三个时期）和成熟阶段。

（1）红细胞发生：红细胞的发生历经原红细胞、早幼红细胞（或称嗜碱性成红细胞）、中幼红细胞（或称多染性成红细胞）、晚幼红细胞（或称正成红细胞），晚幼红细胞脱去胞核成为网织红细胞，最终成为完全成熟的红细胞。各阶段细胞发育过程中的形态特点见表1

表1　红细胞发生过程的形态演变

发育阶段和名称 \ 形态特征		胞体		胞核				胞质			分裂能力
		大小(μm)	形状	形状	染色质	核仁	核质比	嗜碱性	着色	血红蛋白	
原始阶段	原红细胞	15—22	圆	圆	细粒状	2—3	>3/4	强	墨水蓝	无	有
幼稚阶段	早幼红细胞	14—18	圆	圆	粗粒状	偶见	>1/2	很强	墨水蓝	开始出现	有
	中幼红细胞	10—14	圆	圆	粗块状	消失	约1/2	减弱	嗜多染性红蓝间染	增多	弱
	晚幼红细胞	7—10	圆	圆	致密块	消失	更小	弱	红	大量	无
成熟阶段	网织红细胞	7—9	圆盘状	无				微	红	大量	无
	红细胞	6—9	圆盘状					无	红	大量	无

从造血干细胞到循环血流中的红细胞，其生成时间约1周左右，自原红细胞发育至晚幼红细胞大约需3—4d，经4—6次分裂，发育成多个红细胞。

（2）粒细胞发生：粒细胞的发生历经原粒细胞（又称成髓细胞）、早幼粒细胞（又称前髓细胞）、中幼粒细胞（又称髓细胞），晚幼粒细胞（又称后髓细胞），进而分化为各种成熟的粒细胞。各阶段细胞的形态特点见表2。从原粒细胞增殖分化为晚幼粒细胞大约经过4—6次有丝分裂，需4—6d。

表2　粒细胞发生过程的形态演变

发育阶段和名称 \ 形态特征		胞体		胞核				胞质				分裂能力
		大小(μm)	形状	形状	染色质	核仁	核质比例	嗜碱性	着色	嗜天青颗粒	特殊颗粒	
原始阶段	原粒细胞	10—18	圆	圆	细网状	2—6	>3/4	强	天蓝	无	无	有
幼稚阶段	早幼粒细胞	13—24	圆	卵圆	粗网状	偶见	>1/2	减弱	淡蓝	大量	少量	有
	中幼粒细胞	11—16	圆	半圆	网块状	消失	约1/2	弱	浅蓝	少	增多	有
	晚幼粒细胞	10—16	圆	肾形	网块状	消失	<1/2	极弱	淡红	少	明显	无
成熟阶段	杆状核粒细胞	10—15	圆	带状	粗块状	消失	<1/2	消失	淡红	少	大量	无
	分叶核粒细胞	10—15	圆	分叶	粗块状	消失	更小	消失	淡红	少	大量	无

(3) 单核细胞发生：单核细胞的发生经过原单核细胞和幼单核细胞，再发育为成熟的单核细胞。原单核细胞直径 12—22μm，圆形，胞质丰富，着灰蓝色，无特殊颗粒，胞核卵圆形，略有凹陷，染色质纤细，有核仁。幼单核细胞直径 10—20μm，呈卵圆形或不规则形，有胞质突起，核卵圆，有凹陷或折叠，染色质呈细网状，核仁不明显，胞质丰富，嗜碱性，可见许多嗜天青颗粒。过氧化物酶和非特异性酯酶阳性。

(4) 淋巴细胞发生：淋巴细胞有多种亚群，它们既有自身的发生发育过程，又可因抗原刺激出现小淋巴细胞母细胞化和单株增殖过程，加上缺乏常规光镜下可见的分化标志，故很难从形态上划分淋巴细胞的发生和分化阶段。近年应用免疫细胞化学方法较深入地探讨了各类淋巴细胞的发生。

原淋巴细胞呈圆形，直径 12—18μm，核大呈圆或椭圆形，染色质颗粒较粗密，含 1—2 个核仁，胞质少，呈嗜碱性。幼淋巴细胞呈圆形，直径 10—18μm，核大而圆，染色质略粗，胞质较多，呈嗜碱性，可见嗜天青颗粒。

B 淋巴细胞在骨髓内分化发育（鸟类在腔上囊），造血干细胞分化成淋巴干细胞，再生成许多前 B 淋巴细胞。应用各类免疫球蛋白和 B 细胞标志的免疫荧光技术证明，B 淋巴细胞的发生经过前 B 淋巴细胞、幼稚 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞三个阶段。从干细胞转为前 B 淋巴细胞时，胞质内产生 IgM。分化为幼稚 B 淋巴细胞时，细胞膜表面出现 IgM。至发育为成熟 B 细胞时，细胞表面同时存在 IgM、IgG、IgA、和 IgD。B 淋巴细胞在骨髓分化发育至成熟后，穿过血窦壁进入血流，到脾脏、淋巴结等周围淋巴器官，在抗原刺激下，B 淋巴细胞母细胞化，增殖分化为记忆 B 淋巴细胞和浆细胞。

T 淋巴细胞在胸腺内分化发育。造血干细胞起源于骨髓，经血流至胸腺皮质增生并出现特异性表面标记，经淋巴干细胞发育为定向 T 淋巴造血干细胞，应用单克隆抗体研究人胸腺内 T 淋巴细胞的分化过程，可将 T 淋巴细胞分为 3 个分化阶段，即前 T 淋巴细胞、幼稚 T 淋巴细胞、成熟 T 淋巴细胞和几个 T 淋巴细胞亚群。

血细胞生成的微环境调节　造血微环境是指造血器官中一些特殊区域，这些区域可根据机体对血细胞生成需要而发生变化。每一种特殊区域只适宜某一种造血干细胞生长，诱导其向特定方向分化。红细胞系造血诱导微环境以脾脏红髓为主，粒细胞系造血诱导微环境则在骨髓中。目前认为骨髓的造血微环境的组成有：①微血管系统，调节营养物质和气体交换，以及成熟干细胞释放。②纤维、基质等组成的结缔组织部分，提供造血细胞形成支架场所。③联系血管和间质的神经成分，对造血干细胞的定居、增殖、定向分化起诱导、调控作用。造血微环境的功能是：①微环境的发育是造血干细胞种植的首要条件。②微环境提供造血干细胞分化的条件。③微环境的差异可能是形成造血干细胞局部不均匀分布的原因。造血微环境有缺陷时会影响造血干细胞正常增殖。

对于红细胞生成调节的反馈刺激是组织缺氧，缺氧时刺激肾脏产生促红细胞生成素，作用于红细胞定向造血干细胞膜上的促红细胞生成素受体，促使这些定向造血干细胞加速增殖分化，使红细胞生成增多。雄激素可以使促红细胞生成素生成增加，使红细胞生成增多，这可能是男性的红细胞数多于女性的原因。

红细胞

红细胞（erythrocyte，red blood cell）是骨髓产生的高度分化的呈双凹面圆盘形的无核细胞，专门输送氧和二氧化碳并参与血管内血流和免疫功能调节。

红细胞的形态和结构　正常成熟的红细胞呈双凹面圆盘形。直径 6.0—9.0μm，平均 7.2μm，厚约 2μm，无核，具有折光性。新鲜不染色的红细胞边缘较厚，呈橘黄色，其中央较薄，显草绿黄色，侧面呈哑铃形，血涂片经 Wright 染色后，红细胞呈粉红色，边缘色较深，中心浅染。红细胞直径若大于 9μm 称为巨红细胞（macrocyte）；若直径小于 6μm 称为小红细胞（microcyte）。在病理形态下，红细胞可呈球形、锯齿形等。

成熟的红细胞不含细胞核和细胞器，胞质内主要成分为血红蛋白（hemoglobin，Hb），Hb 约占红细胞重量的 33%，在电镜下呈高电子密度均质状结构。血液中 Hb 的含量，男性为 120—160g/L，女性为 110—150g/L。

正常成人血液中红细胞数的平均值，男性为 $(4.0—5.5)\times 10^{12}/L$，女性为 $(3.5—4.5)\times 10^{12}/L$。血液中 Hb 的含量，男性为 120—160g/L，女性为 110—150g/L。但这些数值可随年龄及生活环境不同而有所改变，例如婴儿的红细胞数量高于成年人，居住在高原上的人红细胞数量高于平原居民。一般情况下，红细胞数目少于 $3\times 10^{12}/L$，血红蛋白低于 100g/L，可称为贫血。

外周血液中有少数未完全成熟的红细胞，其胞质中含有少量的核糖体和线粒体，称网织红细胞（reticulocyte）。网织红细胞是由骨髓内晚幼红细胞脱核发育而来，它仍具有合成 Hb 的功能。用煌焦油蓝或新甲烯蓝活体染色后，可见胞质内有蓝绿色细网状或颗粒状物质，这是核糖体等物质聚集并着色所致。正常成人血液中网织红细胞绝对数为 $(25—75)\times 10^{9}/L$，约占红细胞数的 0.8%—2.0%，新生儿可高达 6%，其数量在溶血性贫血时显著增多。网织红细胞进入血液 1—3d 后成熟，这时核糖体消失，Hb 不再增多。临床上检

查网织红细胞可用于判定骨髓生成红细胞的能力和有助于对各种贫血的诊断和疗效观察。

红细胞的特性和生理功能 红细胞具有如下特性和生理功能。

运输 O_2 和 CO_2 功能 O_2 在血液中的运输主要依赖红细胞中的血红蛋白(Hb)与氧的结合(氧合)而携带,O_2 在血浆中以物理方式溶解的量甚少,但此步骤是 O_2 与 Hb 氧合的前提。已知 Hb 1 g 可结合 O_2 1.34ml。如某男性 100ml 血液中有 Hb15g,则其可结合的最大 O_2 量约 20ml,此量称为氧容量,而实际测得体内 Hb 结合的 O_2 量称为氧含量。如果红细胞破裂,Hb 分解(称溶血),红细胞也就丧失运输气体的功能。O_2 与 Hb 的结合和分离都很快,主要取决于血液中 O_2 分压水平。当血液流经肺泡毛细血管时,由于肺泡中 O_2 分压比血浆中 O_2 分压高,红细胞中 Hb 与 O_2 结合;而当血液流经全身各组织毛细血管时,由于组织中 O_2 分压低,HbO_2 迅速释放出 O_2。体内运输 CO_2 的过程是:在血液中,CO_2 主要以 HCO_3^- 的形式存在于血浆中,但在血浆中 CO_2 与 H_2O 的结合很慢,而红细胞中有碳酸酐酶,CO_2 又易透过红细胞膜,故在红细胞中 CO_2 与 H_2O 迅速水合成 H_2CO_3,H_2CO_3,再解离成 H^+ 及 HCO_3^-,再通过红细胞内外的氯离子转移机制,即当血浆中的 Cl^- 进入胞内,HCO_3^- 则出胞而进入血浆。此外,CO_2 还可以与 Hb 结合成氨基甲酸血红蛋白(HHbNHCOOH)而被运输。

缓冲血液的酸碱度 红细胞也含有缓冲酸碱度的物质,参与保持血液酸碱度的相对稳定。红细胞中的缓冲系统以血红蛋白及氧合血红蛋白缓冲对最为重要。因为红细胞内含有较多的碳酸酐酶,可加速血浆中由组织细胞代谢产生的 CO_2 在红细胞内水合形成 H_2CO_3。红细胞中 Hb 的酸性比氧合血红蛋白为弱,当在组织毛细血管血液中,氧合血红蛋白解离为血红蛋白和氧时,即可缓解组织细胞产生的 CO_2,使血液酸度降低;而当血液流经肺泡毛细血管时则发生相反的变化,使血液酸度增高。红细胞中还含有其他缓冲对如碳酸氢钾/碳酸,以及磷酸氢二钾/磷酸二氢钾。

对血液流动性、粘滞性以及血液循环功能的影响 血液的流动性和粘滞性是影响血液循环和组织供血的重要因素之一。血液流动性和粘滞性降低或增高,可引起循环血量和组织的供血量增加或减少,这是通过红细胞如下特性的变化而实现的:

(1) 红细胞总体积:血液的流动性和粘滞性与血液中的红细胞总体积即血细胞比容有密切关系。血细胞比容愈高,血液的粘度亦愈高,与此同时,心搏出量亦愈低;反之,血液的粘度则愈低,心搏出量亦愈高。可见,红细胞总体积的变化是红细胞影响血液粘度,并通过它再影响血液循环量和组织供血量的重要因素之一。此外,红细胞的总体积变化对红细胞的输氧功能以及血氧含量亦有影响。血细胞在比容过高或过低时,红细胞的输氧功能均表现低下,而在一定的比容范围内,输氧功能较高,称此比容或比容变化范围为输氧的最佳比容或比容范围。人体的输氧的最佳血细胞比容范围为 30%—35%。

(2) 分散性和聚集性:血液的粘度还受红细胞在血液中分布状态的影响。在血细胞比容恒定的条件下,红细胞处于分散状态的血液显示出较低的粘度,而红细胞处于聚集状态的血液显示出较高的粘度。红细胞的前一特性称为红细胞的分散性,而后一特性则称为红细胞的聚集性。红细胞的分散性使红细胞能稳定地悬浮于血浆中,而红细胞的聚集性则是红细胞发生沉降的原因。红细胞的分散性和聚集性,可用血液沉降率(血沉)来表示,即红细胞的分散性大,则血沉慢;红细胞的聚集性大,则血沉快。红细胞的聚集和分散,首先与灌流压或切变率的大小有关。对于正常血液,红细胞的聚集一般见于血管内的切变率低时,切变率愈低,红细胞易聚集而成"缗钱体",而当切变率高时,红细胞则由聚集变为分散。这样,在灌流压和切变率较高的大动脉中血流粘度要比在灌流压和切变率较低的小动脉,特别是小静脉内流动的血流为低,而当血液一旦离开血管,失去了心脏舒缩对它的推动压力作用时,血液的粘性则急剧增高,这一现象对于出血后的止血显然有着重要生理意义;其次,影响红细胞的聚集和分散的因素,还有红细胞表面所带的负电荷多寡以及血浆中纤维蛋白原、球蛋白和白蛋白的含量高低。红细胞表面负电荷密度增高和白蛋白含量的增多可增强红细胞的分散性,使血液粘度降低;而红细胞表面负电荷密度的降低和纤维蛋白原及球蛋白含量的增多可促进红细胞聚集性,使血液粘度增高。

(3) 变形性:正常红细胞具有变形的能力,变形后的红细胞又可恢复其双凹圆盘形。红细胞在体内可以通过比它直径小的管道或小孔,也正是依靠其变形能力来实现的。红细胞的变形能力也是影响和调节血液粘性的一个重要因素。红细胞的变形能力愈强,血液的粘性亦愈低;反之,血液的粘性则愈高。正常的红细胞经甲醛、高渗或低渗溶液处理后,其变形能力降低或丧失,血液的粘性则明显增高。这是由于红细胞变形能力降低或丧失增加了红细胞之间的摩擦力以及对血流的阻力。红细胞通过比其直径小的小血管,是有一定的范围限制的,正常红细胞可以顺利地通过内径 2.5μm 以上的小血管,若通过 2.5μm 以下的小血管,红细胞就会发生损伤,以至完全破裂而出现溶血现象。当红细胞在各种因素影响下,其变形能力减弱或丧失时,则在通过直径 2.5μm 以上血管时也可发生损伤或破裂,这是临床上见到的某些血液病患者出现溶血现象的主要原因。红细胞的变形性主要取决于红细胞内

的血红蛋白浓度(即内粘度)、细胞膜的粘性和红细胞的表面积与体积的比率。如果血红蛋白浓度增高或发生变性,产生结晶的变性球蛋白小体,引起红细胞内粘度增高,红细胞就不易变形;如果红细胞膜的脂质中胆固醇含量增多,膜的粘弹性变差,变形能力就减少;红细胞的双凹圆盘形具有最大的表面积与体积的比率,有利于变形。如果红细胞在高渗或低渗等因素作用下变成球形或其他形状,由于表面积和体积的比率减小,变形能力也就减弱。

(4) 免疫功能:已知存在于红细胞膜上的抗体有100余种。当与之相关的抗原进入血中时,红细胞膜上的相关抗体与之结合。红细胞具有识别抗原的免疫功能。实验表明,在特异性抗血清和补体存在时,梅毒螺旋体及肺炎双球菌等均被粘附到红细胞上,这称为红细胞的"免疫粘附"。红细胞的免疫功能是通过红细胞膜上的补体 C3 成分的受体(现称为第一补体受体 CR1)而实现的,CR1 受体不仅存在于红细胞膜上,也存在于中性粒细胞、B 淋巴细胞、单核细胞膜上,但红细胞膜上的 CR1 含量最多。红细胞膜所形成的抗原抗体复合物,在经过肝脏时,能被肝中吞噬细胞处理,以清除免疫复合物。人体血液内尚存有红细胞免疫粘附抑制因子和促进因子,依靠这两种作用相反的因子,使红细胞的免疫粘附功能维持在一定的范围内。红细胞还可促进淋巴细胞合成免疫球蛋白、分泌 γ-干扰素、释放白介素等。还可通过释放 ADP 来促进血小板粘附和聚集,以保护血管壁的完整性。上述表明红细胞具有与白细胞、淋巴细胞和吞噬细胞类似的免疫功能,而且由于红细胞具有以上多种免疫功能,从而显示其可成为独立的红细胞免疫系的发展趋势。

红细胞代谢

成熟红细胞内进行糖酵解,脂质和嘌呤核苷酸等的代谢活动,以维持正常的红细胞结构与功能。

糖代谢 红细胞仅含少量糖原,有关糖原合成和分解的酶系活性极低,故成熟红细胞的主要能量来源是血浆葡萄糖。成熟的红细胞无线粒体氧化途径,进入红细胞的葡萄糖约有 90%—95% 经糖酵解而被利用,5%—10% 经磷酸戊糖通路被利用。

无氧糖酵解 糖酵解时由葡萄糖生成的丙酮酸直接还原为乳酸,其中须经过两个阶段,第一阶段为释放能量准备阶段,包括从葡萄糖转变为 3-磷酸甘油醛的反应;第二阶段为产生能量阶段,包括从 3-磷酸甘油醛氧化到生成丙酮酸的反应。成熟红细胞仅靠葡萄糖酵解以获取能量。

甘油酸 2,3-双磷酸支路 红细胞内存在大量的甘油酸 2,3-双磷酸(2,3-BPG),其浓度可达 4—5mmol/L。实验证明,红细胞内糖酵解生成的 1,3-BPG 有 15%—50% 转变成 2,3-BPG,后者可通过甘油酸-3-磷酸(3-磷酸甘油酸,3-PG)而生成乳酸,这是红细胞中特有的糖酵解支路,所产生的 2,3-BPG 的浓度是调节血红蛋白与氧亲和力的重要物质。

磷酸戊糖通路 在生理条件下,红细胞内约有 3%—11% 葡萄糖经此通路分解。此通路的生理意义在于生成红细胞代谢中极为重要的还原型辅酶Ⅱ(NADPH),后者主要用于维持红细胞中谷胱甘肽处于还原状态,从而保护红细胞膜及血红蛋白免受各种氧化剂的损害。先天性缺乏磷酸戊糖通路中葡糖-6-磷酸脱氢酶时因葡糖-6-磷酸脱氢酶可影响 NADPH 的生成,后者引起红细胞中还原型谷胱甘肽减少,易导致血红蛋白及膜蛋白上巯基的氧化,乃至形成溶血性贫血。

糖醛酸通路 此通路始于葡萄糖,经尿苷二磷酸葡糖和葡糖醛酸而生成 5-磷酸木酮糖,后者汇入磷酸戊糖通路而代谢,称为糖醛酸循环。红细胞中存在此通路的意义在于能提供较多的 NADH 以用于高铁血红蛋白的还原。

膜脂质代谢 成熟红细胞中的脂质几乎全都存在于膜,而红细胞膜的性质与功能则决定于膜脂质与蛋白质的结构与功能。膜对离子的通透、红细胞的柔韧性和变形性,甚至膜蛋白功能的维持均与膜脂质组成相关,因此红细胞的寿命有赖于膜脂质的正常更新。脂质代谢的严重障碍将导致红细胞的过早衰亡,甚至出现溶血。

膜脂质的被动交换通路 膜中脂质分子不断与血浆脂质通过如下交换的方式进行更新:①膜上胆固醇与血浆脂蛋白表面的游离胆固醇进行快速的交换平衡。②膜上磷脂能与血浆磷脂交换的主要是膜脂外层的磷脂酰胆碱,与其他磷脂交换很少。③血浆中与白蛋白结合的溶血磷脂酰胆碱可以快速与膜上的磷脂进行交换,如过多溶血磷脂酰胆碱进入红细胞膜,由于其去垢性质,易致膜溶解。④血浆游离脂肪酸也能很快与膜表层的脂肪酸交换,并可依赖 ATP 进入膜的深部,参与主动代谢。

膜脂质的主动参入通路 ①通过被动交换而进入膜的游离脂肪酸及溶血磷脂酰胆碱,在膜的内层可消耗 ATP 使脂肪酸活化成脂酰 CoA,再经酶促转移脂酰基进入溶血磷脂酰胆碱而合成磷脂酰胆碱,从而补充膜中磷脂酰胆碱。磷脂酰乙醇胺在膜中也有类似的合成情况。此种通过与血浆交换后再合成膜磷脂的过程,消耗的能量远小于从新合成。然而红细胞糖代谢产生的 ATP 仍有 5% 用于脂肪酸的活化,当 ATP 供应缺乏时则影响此种过程,使红细胞膜上溶血磷脂酰胆碱增多。但在衰老红细胞此种脂酰基转移反应明显降低。②进入红细胞膜的溶血磷脂酰胆碱通过血浆磷脂酶 B 催化而产生甘油磷酸胆碱及游离脂肪酸,重新回

到血浆而解除溶血磷脂对红细胞的毒害，也有利于调整红细胞的功能与寿命(图)。

血浆　　　　　　红细胞膜

白蛋白－脂肪酸 ⟶ 脂肪酸 $\xrightarrow[\text{脂酰 CoA 合成酶}]{\text{ATP, CoA}}$ 脂酰 CoA

白蛋白－溶血磷脂酰胆碱 ⟶ 溶血磷脂酰胆碱 $\xrightarrow[\text{脂酰转移酶}]{-\text{CoA}}$ 磷脂酰胆碱

红细胞膜内磷脂合成主要方式

嘌呤核苷酸代谢　成熟的红细胞不能合成核酸，也丧失了各种核苷酸从头合成通路。然而糖代谢等所需的 ATP 及 NAD^+ 或 $NADP^+$ 仍有其如下合成来源：①嘌呤核苷酸补救通路：利用血浆游离嘌呤碱，通过嘌呤磷酸核糖转移酶催化，以由磷酸戊糖通路提供的磷酸核糖激活而形成的磷酸核糖焦磷酸(PRPP)参与反应，可生成各种嘌呤核苷酸。但血中游离嘌呤碱浓度不高，故此种作用有限。②肝脏中合成的腺苷释出到血中，可被红细胞摄取，经腺苷激酶催化，从而生成 AMP，是成熟红细胞中腺嘌呤核苷酸的主要来源。AMP 经脱氨酶作用还可生成次黄嘌呤核苷酸。③腺苷直接脱氨可产生次黄嘌呤核苷，经核苷磷酸化酶催化则可分解为 1－磷酸核糖及次黄嘌呤，这是一个不利用 ATP 即可产生 1－磷酸核糖的过程。1－磷酸核糖可进一步通过磷酸戊糖通路及糖酵解过程代谢，有利于维持红细胞内 ATP 及 2,3－BPG 的浓度，以维持红细胞的功能。在储存的血库血液中加入次黄嘌呤核苷，可以改善储存红细胞的活力。已发现有些细胞免疫缺损患者可伴有红细胞腺苷脱氨酶及核苷磷酸化酶的缺陷，多属遗传缺陷。④成熟红细胞中通过烟酸可与 PRPP、ATP 等合成 NAD 及 $NADP^+$ 等核苷酸辅酶，有利于糖代谢的顺利进行。

红细胞代谢异常与红细胞破坏　红细胞的正常代谢维持了红细胞结构与功能，一旦代谢异常，无论先天性或获得性的，均可影响其结构与功能，导致红细胞寿命缩短，破坏加速。

糖酵解异常　糖酵解通路中几乎每一种酶都可出现异常而影响 ATP 的生成，妨碍红细胞膜功能，但是有些酵解酶的缺陷并不引起溶血。常见糖酵解异常如下：①已知的酶缺陷中 95% 由丙酮酸激酶缺陷引起。通过此酶参与反应可以生成 ATP，故此酶缺陷可使红细胞因溶血而寿命缩短。已经发现，患者的网织红细胞处于低氧或氧化磷酸化受抑制的条件下，ATP 水平下降，细胞内 Ca^{2+} 积聚、K^+ 和水丢失，细胞呈僵硬而不易变形，故认为丙酮酸激酶缺陷的网织红细胞在通过缺氧的脾脏时会遭受同样的改变，并被吞噬而破坏。此外，丙酮酸激酶缺陷的红细胞中，酵解通路中丙酮酸以前的各种中间产物均可增加，尤其是 2,3－BPG 增加显著，从而降低血红蛋白对氧的亲和力，有利于氧合血红蛋白通过组织时释放更多的氧，使机体对贫血有较好的耐受性。②磷酸丙糖异构酶缺陷，也可引起遗传性非球状细胞溶血性贫血，患者葡萄糖利用速率增加而细胞内磷酸二羟丙酮大量堆积，可能因此导致红细胞中毒。③磷酸果糖激酶缺陷，红细胞中磷酸丙糖减少，红细胞对氧的亲和力增高，同样由于缺乏 ATP，既妨碍了红细胞的可塑性，阳离子平衡又失常，易致红细胞寿命缩短而出现轻度溶血性贫血。

磷酸戊糖通路异常　最常见的酶变株是葡糖－6－磷酸脱氢酶，已有 150 种以上。其中酶缺陷严重者伴有非球状细胞性溶血性贫血，其时变株的酶易被产物还原型辅酶Ⅱ(NADPH)抑制，酶活性不稳定，半寿期短，故在衰老的红细胞中酶活性明显衰减，在氧化剂作用状态下，酶活性进一步降低即出现溶血。最初发现服用伯氨喹预防疟疾可引起溶血。实际上多种氧化性药物与氧合血红蛋白作用均可产生少量过氧化氢或氧自由基，直接氧化了谷胱甘肽(GSH)，生成氧化型谷胱甘肽(GSSG)，或者使 GSH 与血红蛋白巯基作用生成二硫复合物(GSS－Hb)，最终导致血红蛋白不可逆变性沉淀，形成 Heinz 小体，正常红细胞通过谷胱甘肽还原酶可催化 GSSG 或二硫复合物还原成 GSH 和血红蛋白，但必需由磷酸戊糖通路提供 NADPH，而葡糖－6－磷酸脱氢酶严重缺陷者则无法提供 NADPH，既不能通过氧化物酶分解 H_2O_2，又不能还原 GSSG 及血红蛋白二硫复合物，形成的 Heinz 小体可通过非极性键与红细胞膜结合，使红细胞僵硬而丧失变形能力，并增加了膜对阳离子的通透性。当此种红细胞流经脾脏时可被巨噬细胞吞噬其 Heinz 小体，同时丧失部分细胞膜，降低了表面积与体积之比，形成变形的球状细胞，其寿命缩短而易被破坏。此外，氧化性药物易产生高铁血红蛋白，也与 Heinz 小体形成有关。其实，除了氧化性药物外，各种感染、糖尿病、酸中毒、进食蚕豆(产生蚕豆病)均可导致某些葡糖－6－磷酸脱氢酶缺陷者出现溶血性贫血。蚕豆中富含蚕豆嘧啶(divicine)及异尿咪(isouramil)的 β－葡糖苷，能激活氧形成氧自由基而耗用红细胞内谷胱甘肽，使骨架蛋白与血红蛋白交联，以致膜硬化变形、易于破坏。此外，谷胱甘肽合成酶缺陷，或是消除 H_2O_2 的谷胱甘肽过氧化酶缺陷也有引起溶血的报告，GSSG 还原酶也可由于含核黄素的辅基 FAD 缺乏而导致红细胞代谢异常。

核苷酸代谢异常　已经发现腺苷脱氨酶活性升高的先天性患者可出现轻度溶血性贫血，或许是由于腺苷脱氨增强而被降解，影响了 AMP 的生成所致。事实上此类患者红细胞中 ATP 含量减少，因此出现溶血性贫血。也有红细胞中严重缺乏腺苷酸激酶而引起的非球状细胞溶血性贫血，显然因 AMP 不能形成 ADP，从而影响了 ATP 的含量所致。

膜脂质代谢异常　溶血磷脂酰胆碱具有溶血作用，这是由于其亲水性强于磷脂酰胆碱，在膜上趋向于集中在相面，使红细胞变形而出现棘状细胞和球状细胞，可致溶血。蛇毒或溶血性链球菌感染，由于其中的磷脂酶A作用于磷脂而形成溶血磷脂而致溶血。当ATP不足而影响脂肪酸活化，使溶血磷脂难以重新恢复成磷脂，也加强了溶血磷脂的溶血作用。

由于先天性酶缺陷或严重肝病而血浆中磷脂酰胆碱胆固醇脂酰转移酶缺少时，则红细胞膜上积聚了较多的游离胆固醇，此种红细胞通过脾脏时易形成棘状细胞或刺细胞而引起溶血。

血红蛋白

血红蛋白（hemoglobin, Hb）是一种以血红素为辅基的蛋白质，在红细胞内浓度达33%，红细胞也因此而色红故名血红蛋白。它是红细胞中运输氧的载体，也参与二氧化碳的转运。血红蛋白已被结晶提纯，并已测得其精确的空间结构。

血红蛋白的结构　血红蛋白由珠蛋白及辅基血红素组成。

珠蛋白的组成与结构　正常成人血液中的主要血红蛋白是HbA，它是由两种不同的珠蛋白作为亚基而组成的四聚体 $\alpha_2\beta_2$。α亚基由141个氨基酸残基形成的一条肽链，卷曲成球状；β亚基则由146个氨基酸残基形成的一条肽链，卷曲成球状。各珠蛋白链均联结一分子血红素，并聚合成四聚体的血红蛋白，其分子量为64 500。成人红细胞中尚含有2%的 HbA_2，是由α亚基与δ亚基组成的四聚体 $\alpha_2\delta_2$，以及1%的HbF，HbF是由α亚基与γ亚基组成四聚体 $\alpha_2\gamma_2$。HbF为胎儿血红蛋白，主要存在于胎儿及新生儿血液中，含量可占总血红蛋白量的70%—80%。不同的珠蛋白链由不同的基因编码，其一级结构也有所差别，或多或少影响其功能。

通常体内合成的血红蛋白结构中，不含糖链。但在红细胞内受环境中葡萄糖及其他糖的磷酸酯存在的影响，可经过非酶促反应使其修饰而糖化，称为糖化血红蛋白，它有多种如 HbA_{1a}、HbA_{1b}、HbA_{1c}，在正常人血中各有少量，但在糖尿病患者血液中可显著升高，如β珠蛋白链与葡萄糖连结而形成的糖化血红蛋白 HbA_{1c} 在正常人血中仅占总血红蛋白量的3%，而在糖尿病时可高至6%—12%。

血红素的结构　Hb中每个亚基均含有一个辅基——血红素，血红素是亚铁离子与原卟啉区的络合物，所以又称铁卟啉，为扁平状，呈红色，结构如图1。

血红素的二价铁离子（Fe^{2+}）与卟啉环内2个氮原子以共价键相连，与另2个氮原子以配位键相连，第5个配位键在α亚基中与87位的组氨酸中的咪唑基结合，在β亚基中与92位组氨酸结合，第6个配位键与氧分子（O_2）结合。因此Hb的每个亚基可结合1个氧分子（O_2），整个Hb可结合4个分子 O_2。Hb与 O_2 结合前后，血红素中 Fe^{2+} 价态不变。与氧结合的Hb称氧合血红蛋白，未与氧结合的Hb称脱氧血红蛋白或还原血红蛋白。

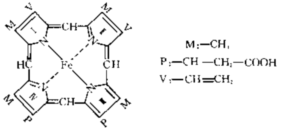


图1　血红素结构

血红蛋白的空间结构　Hb分子的α亚基和β亚基的二级、三级结构高度相似，每个亚基均有8段α螺旋，包括了75%的氨基酸残基，各段螺旋从N端起，依次标为A、B、C、D、E、F、G、H。各螺旋肽段由长短不一的非螺旋区AB、BC、CD、DE、EF、FG、GH相联，这些非螺旋肽段均含有脯氨酸残基，肽链常在此处弯曲形成无规则卷曲，并依靠螺旋肽段间的氢键或离子键维持分子构象的稳定。几乎所有的疏水残基均在分子内部，亲水基团常暴露在外，这既使Hb保持高度可溶性，又为血红素提供了一个防止 Fe^{2+} 被氧化所必需的疏水环境，使血红素位于螺旋E和F之间的疏水口袋里，只有卟啉环上2个丙酸基的侧链自袋口伸向周围。在血红素环平面两侧各有1个组氨酸咪唑基。F_8 组氨酸残基（α链的第87位或β链的92位组氨酸）离血红素平面较近，称近位组氨酸，而 E_7 组氨酸残基（α链的第58位或β链的第63位组氨酸）则距离较远，称远位组氨酸。血红素一方面通过其铁原子与 F_8 组氨酸咪唑基氮间的配位键相连，另方面由卟啉环在E、F、CD肽段的疏水侧链通过疏水键相连。在血红素与 E_7 组氨酸的咪唑基间有一细小的空隙，当血红蛋白与氧相遇时，铁原子通过第6配位键在此空隙与氧分子结合形成氧合血红蛋白。

Hb的4个亚基组成一个近似于圆球的四面体，长、宽、高分别为6.4nm、5.5nm、5.0nm。4个亚基分别位于四面体的四个角上，相同亚基位于对角线位置。2个α亚基间或2个β亚基间的接触甚少，但α亚基与β亚基间则有较大的接触面积，α_1 与 β_1（或 α_2 与 β_2）间的接触涉及α链和β链的 G_{10} 到 H_9 之间以及B和D肽段约35个氨基酸残基的侧链，共可形成17—19个氢键，借此形成一个稳定的αβ二聚体。α_1 与 β_2（或 α_2 与 β_1）亚基间的接触则较前者为少，只包括FG和CD肽段的19个氨基酸残基的侧链。因此，当血红蛋白解聚时容易解离为两个对称的 $\alpha_1\beta_1$ 及 $\alpha_2\beta_2$ 二聚体（图2）。

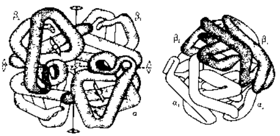


图2　血红蛋白分子示意图
(1)正视图　(2)侧视图

血红蛋白的生物合成　血红蛋白作为蛋白质，其生物合成过程与一般蛋白质相类似。但血红蛋白属结合蛋白质，内有辅基血红素，而且血红素的合成是调节其珠蛋白合成的重要因素。在各个发育时期珠蛋白的生物合成各有特征。

发育过程中血红蛋白的改变　血红蛋白生物合成最早开始于早幼红细胞的晚期或早期的中幼红细胞，即在原红细胞分化约60h后开始，到90h达最大值，以后减少，网织红细胞是目前研究得最多的合成血红蛋白的细胞。

在发育的不同阶段血红蛋白中珠蛋白亚基的生物合成有显著差别。胚胎早期因可产生ε、ζ及γ亚基，故其血红蛋白结构可以是ε_4或$\zeta_2\varepsilon_2$(Hb_{Gower} Ⅰ)，$\alpha_2\varepsilon_2$(Hb_{Gower} Ⅱ)或$\zeta_2\gamma_2$($Hb_{Portland}$)；到妊娠3个月以后α亚基持续大量合成，同时也生成γ及β亚基，由于γ合成较多，主要形成了对氧亲和力较高的胎儿血红蛋白(HbF，$\alpha_2\gamma_2$)，以利于通过胎盘从母体摄取氧；出生后，γ亚基合成减少，β亚基合成大大增加，δ亚基则始终产生很少，故成人血中主要为$\alpha_2\beta_2$组成的HbA(占97.5%)及少量HbA_2($\alpha_2\delta_2$仅占2.5%)。如果发育过程中HbF生成不能及时转变为HbA生成，即β及δ合成存在缺陷，则产生持续性胎儿血红蛋白血症，此可代偿性地引起轻度的红细胞增多症。

珠蛋白的生物合成　α及β亚基链的合成多少分别取决于组织中α-及β-珠蛋白mRNA的含量。人类珠蛋白的mRNA为由650—670个核苷酸组成。α珠蛋白的可翻译部分含429个碱基，β珠蛋白的可翻译部分则含444个碱基，故翻译后可分别产生141个氨基酸的α链和146个氨基酸的β链。α链翻译时起始慢于β链，但由于α-mRNA多于β-mRNA，故仍能使α链及β链的合成达成平衡，以利于适量结合成血红蛋白，在正常情况下不致出现亚基过剩的现象。翻译合成的α及β链从核糖体释出后，直接与血红素结合，再装配成具有4个亚基的血红蛋白分子，于是其稳定性大大加强。已知血红素具有促进珠蛋白合成的作用，血红素合成障碍则抑制珠蛋白的合成。缺铁、铅中毒或异烟肼中毒而影响了血红素合成时，则可减少珠蛋白的合成，进而影响血红蛋白的生物合成而出现贫血。

血红素的生物合成　血红素作为血红蛋白的辅基，不仅在血红蛋白运输氧中起重要作用，而且能促进珠蛋白的合成。在细胞内，它由甘氨酸与琥珀酰辅酶A逐步生成原卟啉Ⅸ，再与铁络合而形成血红素。体内血红素的生物合成过程参见“血红素代谢”条。

血红素合成过程中，有部分在线粒体内进行，人体成熟红细胞不含线粒体，因此没有合成血红素的功能。成熟红细胞中的血红素是在早幼红细胞至网织红细胞阶段合成的。正常人体骨髓细胞每天约合成血红素210mg，主要用于血红蛋白的更新。正常人每天约合成血红蛋白6g。

合成的血红素对该合成过程的限速酶——δ-氨基-γ酮戊酸(ALA)合成酶有反馈抑制作用，并能阻抑此酶的合成，同时也作用于亚铁螯合酶及铁的转运，以限制血红素的生成。缺铁时，影响血红素的合成，可导致贫血，同时也减少了血红素对ALA合成酶抑制与阻抑，可使原卟啉合成反而有所增加。睾酮及孕酮等的5β还原产物如原胆烷醇酮、孕二醇等5βH－类固醇化合物对骨髓细胞中ALA合成酶则有很强的诱导作用，因此能促进血红素，乃至血红蛋白的生成而有生血作用。此外，珠蛋白对血红素的生成也有促进作用。

铅中毒时，铅为巯基酶抑制剂，既能抑制亚铁螯合酶而影响原卟啉与铁的络合，使血红素不能形成，血中原卟啉升高，铁在细胞中堆积而出现铁粒幼细胞贫血；同时也抑制ALA脱水酶，以致大量ALA不能很好地进一步代谢而出现血中ALA升高的现象。

血红蛋白的气体运输功能　血红蛋白是血液运输氧和部分二氧化碳的载体。

氧的运输　血液中98%的氧是以与血红蛋白结合的形式被运输的。Hb的血红素中铁原子(Fe^{2+})的第6个配位键可与1分子氧结合形成氧合血红蛋白(HbO_2)，1分子血红蛋白可结合4分子氧。

当血红蛋白分子中4个血红素铁逐个与氧结合时，由于结合常数各不相同，其与氧的亲和力也随之增大，呈现正协同效应，根据X线衍射晶体分析，脱氧血红蛋白呈“紧张态”T构象，而氧合血红蛋白则呈“松弛态”R构象。T构象时4个亚基间均有盐键，使整个分子处于紧张态，不易与氧结合。而R构象中则盐键等破坏，分子呈松弛态，与氧亲和力增大。目前认为氧合过程中血红素铁从高自旋状态转变成低自旋状态是T构象转变成R构象的触发因素之一。

T和R构象转变的理论解释了血红蛋白的协同效应，即在氧分压低时，主要是T构象的脱氧血红蛋白，它与氧的亲和力很弱，曲线的斜率小；在氧分压高时，大部分亚基均已氧合呈R构象，氧分压不再影响与氧的亲和力，曲线又趋向平坦，曲线中部则是T构象转变

成R构象阶段，由于氧亲和力的影响易化了 HbO_2 的形成。

（1）Bohr效应：pCO_2 升高或$[H^+]$增加，可使β亚基羟基末端的组氨酸残基带正电荷，有利于形成盐键而使Hb稳定于T构象，降低Hb对 O_2 的亲和力，使氧解离曲线右移，此现象称Bohr效应。Bohr效应具有重要的生理意义，当血液流经组织时，由于细胞的pH较血液低，而 pCO_2 则较血液高，有利于氧合血红蛋白中氧的释放，因而使细胞获得更多的氧。

（2）2,3－双磷酸甘油酸（2,3－BPG）浓度对血红蛋白输氧的影响：红细胞中糖代谢产生的2,3－BPG通过其分子中羧基与磷酸根的解离而带有多量负电荷，结合于2个β亚基之间（图3），使血红蛋白稳定于T构象，从而降低了对氧的亲和力。缺氧时糖代谢加强，可以产生较多的2,3－BPG，可以促使 HbO_2 在组织中释放出更多的氧。

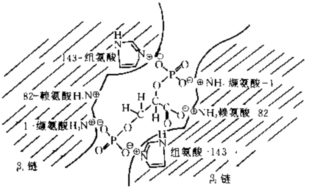


图3　血红蛋白与2,3－BPG的结合

二氧化碳的运输　血红蛋白可与 CO_2 结合形成氨基甲酸血红蛋白而运输部分 CO_2。其结合部位是在α和β亚基的末端氨基。血液中的 CO_2 约有1/4是以氨基甲酸血红蛋白的形式被运输的。此外，红细胞中脱氧血红蛋白和其钾盐（KHb/HHb）以及氧合血红蛋白和其钾盐（$KHbO_2/HHbO_2$）所组成的缓冲体系又可对 CO_2 在运输过程中所形成的碳酸起缓冲作用，因此使血液的pH不致发生过大的变动。

血红蛋白的异常衍生物　（1）一氧化碳血红蛋白：血红蛋白可与一氧化碳结合形成一氧化碳血红蛋白（HbCO），其结合部位也是血红素铁的第6配位键。

$$Hb + CO \longrightarrow HbCO$$

血红素与CO的结合甚为牢固，较与 O_2 的结合力大150倍，因此当血红蛋白与CO结合后，就失去带氧能力。只要空气中的CO含量达千分之一时，即可使血液中半数的血红蛋白结合形成HbCO，造成组织缺氧，甚至死亡。而且，当CO与血红蛋白分子中任何一亚基结合后，还能大大提高其余三个亚基与氧的亲和力，使氧解离曲线左移，氧的释放因而大为减少，更加重缺氧的严重性。HbCO呈樱红色，其吸收光谱可作为临床诊断的依据。在与氧充足的空气接触时或氧分压高，HbCO也可恢复成氧合血红蛋白（HbO_2），故可用纯氧或高压氧抢救CO中毒。

$$HbCO \xrightarrow{O_2} HbO_2 + CO$$

（2）高铁血红蛋白：在氧化剂作用下，血红蛋白分子中的血红素铁可自二价被氧化成三价。带有高铁血红素的血红蛋白即称为高铁血红蛋白（MHb）。不少药物或化合物如硝酸盐或亚硝酸盐、硝基甘油、苯胺类、硝基苯类、磺胺类及醌类化合物均可使血红蛋白在体内被氧化成高铁血红蛋白，但在正常红细胞中存在着一系列酶促与非酶促的高铁血红蛋白还原系统（下表），因此正常红细胞中MHb的含量不足血红蛋白总量的1%。

红细胞中高铁血红蛋白还原系统

高铁血红蛋白还原系统	占总还原能力的百分比(%)
酶促还原系统	
NADPH脱氢酶Ⅰ	61
NADH脱氢酶Ⅱ	5
NADPH脱氢酶	6
非酶促还原系统	
维生素C	16
谷胱甘肽	12

当机体摄入氧化剂过多，使MHb的生成速度超过MHb还原速度时，可导致红细胞中MHb的增高而产生高铁血红蛋白症。MHb的三价铁不能与氧配位结合，失去输氧能力，患者可因缺氧而发生紫绀。

（3）硫血红蛋白：在磺胺、抗疟药等药物存在时，肠道细菌产生的硫化氢能使血红蛋白中的血红素进行硫化而不可逆地形成硫血红蛋白，从而降低亚基间结合，减少其对氧的亲和力，丧失输氧能力，严重时整个蛋白质变性，沉淀聚集，甚至形成变性珠蛋白小体（即Heinz小体），易致溶血。硫血红蛋白呈绿色，血液中含量升高时，患者可出现肠源性紫绀。

血红蛋白病　血红蛋白病是指成人血红蛋白（HbA）合成障碍而出现异常血红蛋白，异常血红蛋白是指化学结构不同于正常的HbA、HbA_2、HbF等其他血红蛋白。珠蛋白的α、β、γ、δ链的合成是由染色体上的基因所控制，基因的缺陷可导致珠蛋白肽链中氨基酸排列或组成异常，导致珠蛋白结构变异形成异常血红蛋白，而影响其功能。例如HbS是在β链第6位上的谷氨酸被缬氨酸所置换，HbC是在β链第6位上的谷氨酸被赖氨酸所置换，HbI是α链第16位上的赖氨酸被谷氨酸所置换。血红蛋白分子的细微改变有时可引起血红蛋白的生理功能显著变化，从而引起一系列病理生理现象。

有的血红蛋白病系由于血红蛋白某一亚基的结构

基因缺陷，使该珠蛋白亚基完全不能合成或合成减少，从而形成珠蛋白生成障碍性贫血（海洋性贫血）；如α亚基基因缺陷使α亚基不能合成或减少，则血红蛋白即由4条β链合成异常的HbH，出现α珠蛋白生成障碍性贫血。

目前已发现的异常血红蛋白近600多种，近年来，中国各地开展了此类血红蛋白病的研究，无论是异常血红蛋白或珠蛋白生成障碍性贫血已在全国十多个省中都有发现。

红细胞生成异常

红细胞生成异常（erythrocytopoiesis abnormality）表现为生成障碍和生成过多，前者引起贫血，后者引起红细胞增多。

红细胞生成障碍　红细胞生成障碍发生于下列各环节：

（1）干细胞生成障碍：可以是先天性的或获得性的。先天性干细胞生成障碍的发生原因大多与遗传因素有关，如范可尼（Fanconi）贫血；获得性干细胞生成障碍的发生原因有三，即干细胞受损、微环境病变和免疫性损伤。干细胞受损可因化学物质（如氯霉素、苯及其衍生物）、生物因子（如肝炎病毒）、物理因素（如电离辐射）及原因不明所致的骨髓干细胞损伤及造血微环境异常引起。长期服用氯霉素（合霉素）可使红细胞的蛋白质合成障碍，使各血细胞系成熟停滞及红细胞系胞质呈空泡变性，它们的作用是损伤线粒体、抑制细胞色素及血红素合成酶等。大剂量氯霉素还可抑制DNA、RNA的合成，从而造成干细胞的损害。放射线不仅可损害造血干细胞，而且在一定剂量下还可使微环境的结构发生改变，导致骨髓造血组织的萎缩。免疫性损伤的依据是某些再生障碍性贫血的发生与T抑制性淋巴细胞的作用有关，后者对定向干细胞克隆的形成也有抑制作用。

红细胞生成障碍若发生在多能造血干细胞水平，可引起再生障碍性贫血（再障）；若发生在红细胞定向造血干细胞水平，则可引起纯红细胞再生障碍，如Diamond及Blackfan综合征是先天性缺陷所致的纯红细胞再生障碍。获得性纯红细胞再生障碍与胸腺瘤的发生和免疫异常有关，例如在患者的血清蛋白的免疫球蛋白G组分中发现红细胞生成的抑制因子或抗体，可抑制红细胞生成或抑制促红素的作用。

（2）幼红细胞生成障碍：幼红细胞在其生成过程中需要合成DNA以供核的分裂、发育和成熟。引起DNA合成障碍的主要原因是：①缺乏维生素B_{12}（摄入不足、缺乏内因子、吸收不良、缺乏转运B_{12}的运钴胺蛋白Ⅱ或需要量增加），或维生素B_{12}不能转变为具有活性的甲基B_{12}，影响胸腺嘧啶核苷酸合成所需的甲基。②缺乏叶酸（摄入不足、吸收不良或需要量增加），或叶酸不能转变为具有活性的四氢叶酸。以上原因缺乏维生素B_{12}、或二氢叶酸还原酶受抑制，影响核酸中嘌呤、嘧啶核苷酸的合成，阻碍DNA的合成。由于幼红细胞分裂障碍，故其细胞体积较大，形成巨幼红细胞。此外，由于幼红细胞的染色体易断裂，故可在骨髓中早亡，其结果是红细胞生成减少，造成巨幼细胞贫血。

（3）幼红细胞血红蛋白合成障碍：幼红细胞胞质中血红蛋白合成发生障碍的原因是缺铁，或由于原卟啉Ⅸ合成受阻、珠蛋白异常致使铁的利用障碍。缺铁的原因有：①摄入不足（饮食中缺乏、妊娠、哺乳等）。②吸收障碍（胃酸分泌不足，乳糜泻时）。③慢性失血（溃疡病、痔疮、遗传性出血性毛细血管扩张症）。④先天性转铁蛋白缺乏或铁的利用障碍所引起的低色素性贫血。铁缺乏时，一方面由于幼红细胞的胞质中血红蛋白合成不足，致使红细胞成熟延迟，生成减少，引起贫血；另一方面，由于这些细胞的核成熟正常，而胞质中缺乏血红蛋白，故幼红细胞体积较小，其成熟红细胞呈低色素小细胞性。若缺乏血红素合成过程中所需要的酶或辅酶（如粪卟啉原Ⅲ氧化酶遗传性缺乏，维生素B_6缺乏）或这些酶或辅酶受抑制，如慢性铅中毒抑制δ氨基γ酮戊酸（ALA）脱水酶和亚铁螯合酶，氯霉素抑制ALA合成酶，异烟肼拮抗维生素B_6等，则铁的利用发生障碍，使红细胞生成减少而引起贫血。由于铁是在线粒体内参与血红素的合成，因此，当血红素合成障碍时，铁可堆积在线粒体内，呈环状沉积在核的周围，形成一种形态特殊的铁粒幼细胞，这类贫血称为铁粒幼细胞贫血。

（4）红细胞生成的调节障碍：机体可通过神经、垂体、体液机制或通过交感神经系统调节造血功能，大剂量雌激素可抑制促红素的生成，雄性激素能促使肾脏产生促红素。甲状腺素可增加组织耗氧量，造成相对缺氧，从而使促红素生成增加，故有些内分泌失调如甲状腺功能减退，垂体前叶功能减退等，可使红细胞生成发生障碍。促红素使多能造血干细胞向红系定向造血干细胞的发育、分化，使红系定向造血干细胞向原红细胞分化，刺激骨髓幼稚红细胞增殖，加速网织红细胞释入血循环，加速幼红细胞中DNA、RNA、蛋白质、基质的合成和糖酵解；加速铁掺入血红蛋白。当肾脏器质性病变致慢性肾功能衰竭时，促红素生成障碍可引起明显贫血。

调节红细胞生成的重要体液因子是促红素。促红素是一种糖蛋白，含唾液酸，分子量27 000—60 000，属于α球蛋白。促红素主要产生于肾脏，有认为促红素产生于肾皮质入球微动脉的肾小球旁器。也有认为促红素是肾脏所产生的促红素生成因子作用于血浆中来自肝脏的促红素原后形成的。

红细胞生成过多　一般是由于红细胞系异常增生

（如真性红细胞增多症）或促红素产生过多所引起，后者较多见，可发生于缺氧（如高山病、慢性呼吸系统疾病、紫绀型先天性心脏病）、促红素产生增多的肾脏病（如肾囊肿、肾盂积水、肾癌）、异位产生促红素的肿瘤（如肝细胞癌、小脑血管瘤）。在缺氧或相对缺氧情况下，通过反馈机制，体内产生更多的促红素，导致红细胞生成过多。

白细胞

白细胞（leukocyte, white blood cell）为无色有核的球状细胞，体积较红细胞大，能作变形运动，具有防御、免疫等功能。

白细胞的形态和分类 根据白细胞胞质内有无特殊颗粒，将白细胞分为有粒白细胞和无粒白细胞两类。有粒白细胞根据其特殊颗粒的嗜色性，分为中性粒细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞。无粒白细胞有单核细胞和淋巴细胞两种。

白细胞数量 正常成人血液中白细胞的正常值为（4—10）× 10^9/L，男女无明显差异。白细胞数值易受各种生理和病理因素影响，如运动后、饱食及妇女月经期均略有增多；在一些病理情况下如炎症、白血病等白细胞的数目可明显升高。

白细胞的来源 有粒白细胞和单核细胞来自红骨髓，淋巴细胞来自红骨髓和淋巴器官。有粒白细胞和单核细胞进入血液后，在血流中停留时间短暂（有粒白细胞约9—10h，单核细胞约1—5d），以后经血流输送到全身组织中，主要在结缔组织中行使其功能。这些细胞一旦离开血液进入组织就不再返回。淋巴细胞从血液进入淋巴组织后，可经淋巴再入血液，反覆循环于淋巴、血液与淋巴组织之间。

白细胞的生理特性 各类白细胞均与机体防御功能有关。

运动与游走 各类白细胞具有不同程度的变形运动能力，并可在组织内游走，粒细胞运动能力最强，单核细胞次之。在粒细胞中，成熟细胞较未成熟细胞变形运动活跃，细胞表面的粘附性亦较高，而负电荷密度较低，因而吞噬能力明显增强。白细胞借其自身阿米巴式运动，经内皮细胞连接处穿过基膜到达血管外组织，如急性炎症最早出现于炎区是中性粒细胞，并以每分钟15—20μm速度在组织间隙内游走向炎区集中，其半寿期仅24—48h，单核细胞游出晚于中性粒细胞，其寿命可长达数周至数月。

化学趋化性 白细胞受某些化学物质的影响，在组织内游走具有趋向性，即化学趋化性。具有吸引白细胞作用的物质称为阳性趋化物或趋化因子，后者可以是内源性的如补体成分，也可是外源性的如细菌产物，其中C5a、白三烯B_4、金黄色葡萄球菌及大肠杆菌产物对中性粒细胞及单核细胞均具有阳性趋化作用，而中性粒细胞颗粒成分（阳性离子蛋白）、淋巴因子及纤连蛋白片断对单核巨噬细胞也具有趋化作用。过敏反应（Ⅰ型）的炎区有较多嗜酸粒细胞，是由肥大细胞释放的嗜酸粒细胞趋化因子（ECF－A）和前列腺素D所致。趋化作用的机制有：趋化因子与白细胞膜相应受体结合后，激活细胞膜上的磷脂酶C（通过G蛋白），使磷脂酰肌醇4,5－二磷酸（PIP_2）水解为1,4,5－三磷酸肌醇（IP_3）及甘油二酯（DG），后两者使细胞内质网释放Ca^{2+}，加上此时细胞外Ca^{2+}流入增加，从而启动细胞胞质内肌动蛋白及微丝收缩；在强趋化因子及吞噬过程中，DG通过蛋白激酶C激活而参与白细胞的激活、脱粒及分泌过程，而具有强烈的趋化作用。

吞噬作用 包括吞噬细胞对颗粒的附着、识别、包围、吞噬及和杀灭等步骤。中性粒细胞（又称小吞噬细胞）及单核巨噬细胞均具有较强的吞噬能力，吞噬细胞本身能接触细菌、异物，来自血清的IgG和C3等可包被于细菌表面，起调理素作用，吞噬细胞借其表面的IgG－Fc及C3受体与之接触附着，增强其识别及捕捉能力。与细菌接触后，吞噬细胞相应部位内陷成袋状，包围异物并陷入胞质内形成吞噬体，继而与溶酶体相融合形成吞噬溶酶体，溶酶体经脱颗粒将各种水解酶注入吞噬体内，发挥杀菌和降解作用。细胞内的杀菌作用有需氧及不需氧两种，需氧机制为细菌与吞噬细胞接触后，即刻激活膜上的还原型辅酶Ⅱ（NADPH）氧化酶，后者氧化NADPH为$NADP^+$，并使O_2还原为超氧离子O_2^-，O_2^-在吞噬体超氧化物歧化酶作用下形成H_2O_2，H_2O_2在髓过氧化物酶的存在下，与卤素离子Cl^-、I^-结合形成有强杀菌作用的次氯酸盐，H_2O_2－卤素－髓过氧化物酶系统是中性粒细胞内主要灭菌系统；不需氧杀灭机制包括富含精氨酸的阳离子蛋白质、溶菌酶、弹性蛋白酶以及乳铁蛋白等。由于葡萄糖酵解增强，乳酸堆积，吞噬体中的酸性环境也有助于杀菌，一般认为溶酶体酶对已被杀灭的菌体的消化降解作用较直接杀菌更为重要。

中性粒细胞

中性粒细胞（neutrophilic granulocyte, neutrophil）占白细胞总数的50%—70%，是白细胞中数量最多的一种。

中性粒细胞的形态 新鲜细胞直径约7—9μm，涂片标本细胞直径10—12μm。在常规染色涂片上，细胞呈圆形，核染色质凝集成团块状，着色深。细胞核呈杆状或分叶状，一般分为2—5叶，以3叶为多，叶间常有染色质细丝相连。核分叶越多，细胞越近衰老，杆状核中性粒细胞是较幼稚的细胞，它在正常人末梢血液中不超过白细胞总数的6%，5叶核的中性粒细胞不超过

白细胞总数的 2%。

中性粒细胞内含有两类不同的颗粒，一类是大而致密的嗜苯胺蓝颗粒，直径约为 800nm。这种颗粒占中性粒细胞内颗粒总数的约 25%，内含有多种溶酶体酶。当这种颗粒与吞噬小泡融合时，它们之间的质膜破裂，其中的溶酶体酶即进入小泡起着杀死细菌并将其降解的作用；另一类是中性粒细胞特有的颗粒，这种颗粒直径约 500nm，占颗粒总数的 75% 左右，内不含溶酶体酶，而含碱性磷酸酶和溶菌酶、吞噬素、胶原酶、乳铁蛋白等具有杀菌作用的阳离子蛋白质。

当溶酶体颗粒将其内容物倾入吞噬小泡后，它本身即消失。这种白细胞内溶酶体颗粒消失的过程称为"脱粒"。当一个粒细胞吞噬了 50 个以上的细菌以后，该细胞就会全部脱粒而死亡。

杀灭已陷入吞噬小泡中的细菌机制有：①氧化机制，白细胞内可生成大量 H_2O_2，在髓过氧化物酶催化下使细胞内的卤化物氧化，生成具杀菌作用的化合物将细菌杀死。②非氧化机制，白细胞内生成一些能杀伤某类细菌的阳离子蛋白质，那些已被杀死的细菌在酸性水解酶的作用下被进一步消化降解。细菌的游走和吞噬所需的能量主要来自无氧糖酵解所生成的 ATP。

中性粒细胞的功能 中性粒细胞具有很强的运动能力和吞噬活性，细胞内又具备复杂而完善的杀菌系统。它们在机体对抗入侵的微生物病原体，特别是急性化脓性细菌时，是最重要的防卫系统。当中性粒细胞数减少到 1×10^9/L 时，机体发生感染的机会明显增高。当有微生物、化学物质、高热或免疫因素作用于机体而引起炎症反应时，在小静脉和毛细血管血流中的中性粒细胞即逐渐靠向血管壁，粘附在内皮细胞层上，然后向内皮细胞间的缝隙伸出伪足，并辟一条穿过血管壁到达组织间隙的途径，在化学趋向物质的引导下，借变形运动向入侵的细菌或异物颗粒接近，将它们吞噬、杀灭并消化。中性粒细胞开始吞噬时，本身又能释放出能吸引中性粒细胞的物质，使更多的中性粒细胞趋向炎症部位，直到把所有异物颗粒或细菌吞噬掉，在某些情况下，中性粒细胞通过吞噬活动和释出胶原酶等酶类，清除免疫复合体和坏死的组织细胞。

中性粒细胞的代谢 粒细胞的能量来自糖酵解，粒细胞中糖酵解的酶系活性特别强，不仅在无氧条件下可迅速进行糖酵解，而且在有氧条件下也不能抑制其进行。旺盛的糖酵解使进入线粒体的 ADP 和无机磷减少，因而抑制了氧化磷酸化的进行。

当细胞吞入异物后常见氧的摄入增加，磷酸戊糖通路代谢加强，这与 NADH 氧化酶和 NADPH 氧化酶活性加强有关，这两种酶分别促使糖酵解产生的 NADH 和磷酸戊糖通路产生的 NADPH 与氧分子作用生成超氧阴离子($O_2^{\cdot}$)。超氧阴离子可自发地或在超氧化物歧化酶(SOD)的作用下生成 H_2O_2。粒细胞颗粒中含有极丰富的髓过氧化物酶(MPO)，此酶在 Cl^- 和 H_2O_2 存在下有较强杀菌作用，这些产物及中间产物都能有效地杀死细菌。

当粒细胞绝对数低于 1.5×10^9/L，称为粒细胞减少，临床可无症状或仅有轻度乏力和感染等表现。外周血及骨髓中，粒细胞极度减少甚至完全缺如的称为粒细胞缺乏，患者常有高热、头痛及严重感染等。

嗜酸粒细胞

嗜酸粒细胞(eosinophilic granulocyte，eosinophil)占白细胞总数的 0.5%—5%。新鲜细胞的直径为 9μm，常规染色涂片上细胞直径为 12—14μm。细胞呈圆形，核染色质致密，染色深。细胞核常分为 2 叶，呈八字形，也有 3—4 叶者。胞质内充满粗大、分布均匀的染成橘红色的特殊颗粒。电镜下，颗粒多呈椭圆形，有膜包围，直径 0.5—1.0μm，内含有颗粒状基质和方形或长方形结晶体。颗粒内含有过氧化物酶、髓过氧化物酶、酸性磷酸酶、芳基硫酸酯酶、β 葡糖醛酸酶和组织蛋白酶等。除了特殊颗粒外，胞质内尚有少量嗜天青颗粒和较发达的高尔基复合体、线粒体、糖原颗粒。

嗜酸粒细胞在血流中的半寿期仅 30min，在组织中生存的时间较长，为 8—12d，而且一旦进入组织一般不再重返血流，这类细胞具有粗大的嗜酸性颗粒，内含有过氧化物酶和酸性磷酸酶，但不含阳离子蛋白质，因此基本上没有杀菌能力。

嗜酸粒细胞对组胺、抗原－抗体复合物和聚集的免疫球蛋白 IgG 和 IgM 等均有化学趋向性。当机体内发生抗原－抗体相互作用时，释放出的化学物质包括组胺，可吸引大量嗜酸粒细胞来到局部，吞噬抗原－抗体复合物因而减轻对机体的危害。此外，嗜酸粒细胞还能对抗一些致炎症的体液因子，如组胺、5-羟色胺和缓激肽等的作用，因而限制了炎症过程。当机体发生过敏反应时，血液中嗜酸粒细胞的数量增多。在急性炎症部位嗜酸粒细胞只少量出现，而在慢性炎症区域却大量集结。

患有寄生虫病和过敏性疾病时，嗜酸粒细胞数量显著增多，它们通过变形运动穿出血管进入组织，杀灭侵入组织内的寄生虫，如血吸虫、旋毛虫、蛔虫等。它们还能选择性地摄取和破坏抗原－抗体复合物，中和嗜碱粒细胞和肥大细胞分泌的组胺等炎症递质。

嗜碱粒细胞

嗜碱粒细胞(basophilic granulocyte，basophil)数量最少，占正常人白细胞总数的 0—1%。新鲜细胞的直径为 7—9μm，在常规染色涂片上直径为 10—12μm，细胞

呈圆形，细胞核常呈U形、S形或不规则形。染色质较稀疏，着色较浅。胞质内含有一些大小不等、分布不均的嗜碱性特殊颗粒，颗粒显示有异染性，被甲苯胺盐染色呈紫红色。电镜下，颗粒呈圆形或卵圆形，有膜包裹，内含有许多细小的微粒。颗粒内含有组胺、慢反应物质和肝素。

嗜碱粒细胞的功能至今了解不多，目前认为它与组织中肥大细胞的功能很相似，这两种细胞内都充满异染性颗粒，这些颗粒内含有化学活性物质，如组胺、肝素和5-羟色胺。但是它们之间也有区别，例如，肥大细胞具有水解酶和过氧化物酶，而嗜碱粒细胞则没有；这两类细胞虽都起源于多能造血干细胞，但中间阶段的细胞不同，两者不是同系的细胞；嗜碱粒细胞在骨髓内完成分化，而肥大细胞尚未完成分化时由骨髓至血液成为前肥大细胞，进入结缔组织后才完成最后的分化。当机体发生抗原－抗体反应时，或暴露在寒冷中时，或由进食引起高脂血症时都能引起嗜碱粒细胞和组织肥大细胞释放组胺和肝素。嗜碱粒细胞和肥大细胞膜上均有IgE受体。机体受某些过敏原（变应原）刺激后，浆细胞产生抗体IgE，IgE与嗜碱粒细胞或肥大细胞膜上IgE受体结合，当机体再次接触相同的抗原时，该抗原即与细胞膜表面的IgE结合，使细胞脱颗粒，释放颗粒内物质，从而引起过敏反应。

单核细胞

单核细胞（monocyte）为血液内具有吞噬功能的无特殊颗粒的白细胞，占正常人白细胞总数的3%—8%，是体积最大的白细胞。新鲜细胞的直径为9—12μm，常规染色的涂片中，细胞直径为15—18μm，细胞呈圆形或椭圆形，细胞核呈肾形、马蹄形或卵圆形。核染色质纤细疏松，呈丝网状，染色浅。胞质呈弱嗜碱性，染色成浅灰蓝色，含有大小不等直径约0.1—0.2μm嗜天青颗粒。电镜下，核仁明显，胞质内有发达的高尔基复合体和一些粗面内质网、游离核糖体、线粒体和糖原。颗粒内含有过氧化物酶、酸性磷酸酶、非特异性酯酶和溶菌酶等。

单核细胞是巨噬细胞的前身，它在血液中存留40h后，以活跃的变形运动穿出血管壁进入身体各部的组织中，成为巨噬细胞，进入肝内成为肝巨噬细胞（枯否细胞），进入肺内成为尘细胞等，它们在功能上都具有吞噬能力，因此这类细胞共同构成单核-巨噬细胞系统。单核细胞离开血液后仍有分裂能力，它们在血管外生存时间可达数月或更长的时间。

单核-巨噬细胞系统的生理功能有三：①移除受损伤或衰老的细胞和细胞碎片。巨噬细胞凭借细胞表面受体识别衰老的红细胞，并使红细胞固定在它的表面，接着伸出伪足将红细胞吞噬进细胞内，在水解酶类的作用下，将红细胞消化。有些被固定在巨噬细胞表面的红细胞虽不被吞噬，但发生变形，由于渗透脆性增加而破碎。在脾、肝和骨髓中的单核-巨噬细胞通过以上机制每天处置大量衰老的红细胞。②参与机体的免疫反应。它们先与抗原结合，然后通过与淋巴细胞的接触，把所携带的抗原决定簇转交给淋巴细胞，从而诱导淋巴细胞产生特异抗体或发生淋巴细胞转化，在这一方面巨噬细胞的作用强于单核细胞。③防卫某些微生物的侵害。中性粒细胞是抵御化脓菌的主要防卫系统，而单核-巨噬细胞是对付细胞内致病细菌、真菌和寄生虫的主要细胞防卫系统，巨噬细胞能杀死和限制结核分支杆菌、沙门菌和疟原虫的繁殖。巨噬细胞首先在感染灶附近集结，通过与淋巴细胞的相互作用而被激活。激活了的细胞通过质膜内陷将微生物包在形成的吞噬小泡内，然后借助细胞内的过氧化物酶和过氧化氢将病原微生物杀死。

单核-巨噬细胞还具有识别和杀伤肿瘤细胞的能力，所分泌的肿瘤坏死因子，除杀伤肿瘤细胞外，它还有多种生物学作用，能产生集落刺激因子（CSF），因而参与粒细胞的生成调节；由于巨噬细胞还具有溶解胶原的作用，因此参与伤口愈合和骨再成型等过程。

粒细胞生成异常

粒细胞生成异常（granulocytopoiesis abnormality）表现为粒细胞生成障碍和生成过多，前者引起粒细胞减少，后者引起粒细胞增多。

粒细胞生成障碍　（1）干细胞生成障碍：物理因素（如放射线）、化学因素（如苯、二甲苯、氯霉素、保泰松等）、生物因素（如肝炎病毒）等可以损害干细胞，使粒细胞生成障碍。若多能造血干细胞受损，则粒细胞生成障碍仅为全血细胞生成障碍的一部分；如粒细胞的定向造血干细胞受损，则仅表现为粒细胞生成障碍，引起粒细胞减少。

（2）粒细胞增殖和成熟障碍：某些化学物质和药物（如二甲苯、保泰松、磺胺、砷剂等）能阻止核分裂，大多数抗癌药物能抑制或阻断DNA和RNA的合成；短时间、大剂量接触放射线，如短时间、大剂量可使DNA解聚；如长时间、小剂量则可影响DNA的合成和细胞有丝分裂，从而抑制粒细胞的增殖和成熟。

（3）粒细胞生成调节障碍：已知粒细胞的生成受神经、体液因素包括激素的调节，如粒细胞生成素能刺激粒细胞生成，集落刺激因子能使多能造血干细胞向粒系细胞分化和增殖。在体外培养时，集落刺激因子具有粒细胞生成素的作用，刺激干细胞向粒细胞和单核细胞分化。此外，近来证实存在一种中性粒细胞释放因子，可使骨髓中的中性粒细胞释放，其神经调节中枢可能在间脑。当以上这些因子缺乏时，可导致粒细

胞生成障碍。

(4) 贮备粒细胞减少：正常骨髓中原粒、早幼粒及中幼粒细胞都有合成 DNA 和进行增殖的能力，并共同组成骨髓中的粒细胞增殖池。晚幼粒、杆核、分叶核粒细胞不能增殖而在骨髓中构成粒细胞贮备池，当需要时释放到外周血循环中，其总量可达(2—3) × 10^{11} 个。在少数情况下，注射内毒素、肾上腺皮质激素并不能使外周血中粒细胞明显增多，这种情况见于慢性原发性粒细胞减少，其机制不明，部分可能与粒细胞成熟障碍有关。

中性粒细胞生成过多　中性粒细胞生成过多，发生机制随病因而异，可归纳为以下几方面：

(1) 中性粒细胞增殖、产生加速：主要见于细菌感染，物理、化学或其他生物因素所引起的炎症和组织破坏。这些因素或其产生的物质可能通过单核巨噬细胞和粒细胞释放集落刺激因子而使骨髓中中性粒细胞产生增多。

(2) 骨髓中粒细胞系异常增生：主要见于骨髓增生综合征如慢性粒细胞白血病、急性白血病等，机制尚不清楚。接触物理因素(如放射线)或化学因素(如苯)后，在第一阶段也可引起骨髓增生性反应，使粒细胞生成增多。

(3) 粒细胞贮备池释放细胞增加：一般发生在急性炎症、感染、出血、溶血等应激状况以及长期服用肾上腺皮质激素时，此时外周血内中性粒细胞增多，伴核左移，可出现幼稚粒细胞。

嗜酸粒细胞生成过多　在下列疾病中嗜酸性粒细胞生成过多：①变态反应性疾病，如哮喘、药物过敏、荨麻疹、血管神经性水肿、血清病、异体蛋白过敏、枯草热等。②寄生虫病，如钩虫病、蛔虫病、绦虫病、血吸虫病等各种寄生虫病。③药物过敏反应，如青霉素、磺胺等过敏。④皮肤疾病，如湿疹、剥脱性皮炎、天疱疮、银屑病等。⑤其他，如某些结缔组织病、急性感染恢复期、嗜酸粒细胞心内膜炎、嗜酸粒细胞胃肠炎、霍奇金病、弥散性嗜酸粒细胞结缔组织病、嗜酸粒细胞白血病等。

嗜酸粒细胞生成过多的机制可归纳为以下几方面：①速发型超敏反应：有关抗原(药物、食物及其他变应原)与嗜碱粒细胞或肥大细胞表面上的特异性 IgE 抗体结合，使这些细胞脱颗粒，释放组胺、过敏性慢反应物质(SRS－A)、血小板激活因子(PAF)和过敏性嗜酸粒细胞趋化因子(ECF－A)。ECF－A 是一种酸性多肽，分子量为 500—1 000，ECF－A 和组胺对嗜酸粒细胞有吸引作用。嗜酸粒细胞受刺激后释放组胺酶(破坏组胺)、芳基硫酸酯酶(抑制 SRS－A)、组胺释放抑制因子等，阻止免疫反应性炎症的扩展。②免疫复合物反应：给豚鼠注射免疫复合物后，血清中可出现嗜酸粒细胞趋化因子。已被激活的补体成分中，C5a、C3a、$C\overline{567}$ 对嗜酸粒细胞也有吸引作用。C5a 与 ECF-A 还可能有协同作用。在某些感染如肺炎球菌性肺炎的恢复期，嗜酸粒细胞增多可能与细菌产物形成免疫复合物有关。③T 淋巴细胞的作用：实验证明，在抗原(寄生虫或细菌)存在的条件下，致敏 T 淋巴细胞可分泌一种刺激嗜酸粒细胞形成的可溶性因子。④其他细胞产生的嗜酸粒细胞趋化因子：某些癌症如未分化型支气管肺癌的细胞能产生一种吸引嗜酸粒细胞的因子，其理化性质和功能与 ECF－A 相同。

粒细胞功能障碍

粒细胞具有粘附、趋化、吞噬和杀菌功能，缺乏这些功能，称为粒细胞功能障碍(functional disorder of granulocyte)。常见的有以下几种：

(1) 粒细胞粘附和移动功能缺陷：先天性者极少见。低磷血症时，粒细胞内 ATP 的减少可引起此种功能障碍。粒细胞胞质中肌动蛋白不能聚合时，伪足形成障碍，也可影响其移动和吞噬功能。

(2) 趋化功能障碍：见于下列情况：①补体缺乏或不足，如遗传性和继发性 C3、C5 缺乏症，继发性 C3、C5 缺乏者见于肝硬化(制造减少)、急性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮(消耗过多)。缺乏 C3 时，中性多形核粒细胞的趋化作用发生障碍，易发生感染。C5 功能障碍能影响中性多形核粒细胞的趋化和吞噬功能。②趋化抑制物存在，血清中先天性或获得性存在这种抑制物，使中性多形核粒细胞不能向炎症灶转移，易发生感染。③对趋化因子反应较弱，见于懒惰白细胞综合征、Chediak-Higashi 综合征、骨髓增生综合征、糖尿病等。

(3) 吞噬功能障碍：见于：①糖尿病酮症时，当血液呈高渗状态时，中性粒细胞的吞噬功能受抑制。②先天性或获得性低丙球蛋白血症时，免疫球蛋白浓度降低，调理作用发生障碍，削弱中性粒细胞吞噬和杀菌的功能。③缺乏吞噬细胞刺激素时，也影响吞噬功能。

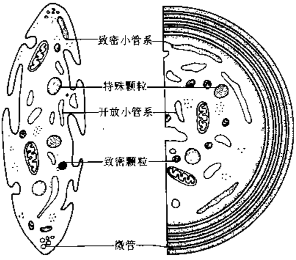
(4) 杀菌能力障碍：可发生在下列情况：①脱颗粒功能障碍。因颗粒少或含酶少，当吞噬体与颗粒融合时，杀菌物质进入吞噬体内减少，此见于粒细胞缺乏症、骨髓增生综合征和 Chediak-Higashi 综合征时。②溶酶体膜过分稳定，吞噬时溶酶体不易释出，这种情况见于用大剂量肾上腺皮质激素治疗后。③代谢障碍，葡糖-6-磷酸脱氢酶缺乏时，中性粒细胞的戊糖磷酸通路代谢受影响，因而影响杀菌的代谢产物的生成，这种情况见于葡糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症。④缺乏髓过氧化物酶，为一常染色体隐性遗传病，获得性的见于恶性血液病(如急性粒细胞白血病等)及某些严重感染。⑤粒细胞中氧化还原功能异常，缺乏还原型辅酶Ⅰ(NADH)及还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶。此见于慢性肉芽肿病，这是一种由 X 染色体遗传的遗传性疾病，多见于男性儿童，偶见于成年

人。由于氧化酶缺乏及可能还同时缺乏过氧化物酶，故中性粒细胞的杀菌力很弱或缺如，临床上反覆出现淋巴结炎、肺炎、腹腔感染、骨髓炎等，患者常因严重感染而死亡。

血小板

血小板(blood platelet)或称血栓细胞，是骨髓内的巨核细胞脱离的细胞质小片，外形呈双凸圆盘状，直径约2—4μm。血小板的正常数量为(100—300)×10^9/L。

血小板的形态和结构 血小板在血涂片上常呈不规则的星状或梭形，边缘不整齐，常聚集成群。血小板表面有细胞膜，但无细胞核。中央部分有许多蓝紫色的颗粒，称颗粒区；周边部呈均质浅蓝色，称透明区。电镜下，血小板细胞膜外有糖衣和含有凝血因子的薄层血浆。血小板内有小管系、线粒体、微丝和微管等细胞器，以及血小板颗粒和糖原颗粒。小管系有两种：开放小管系和致密小管系。开放小管系散在分布，管腔明亮，开口于血小板表面，使血小板与血浆的接触面增大，借此摄取血浆物质和释放颗粒内容物。致密小管系是封闭的小管，不与外界连通，多分布于血小板周边，管腔电子密度中等，能收集钙离子和合成前列腺素等。血小板的边缘有一环行排列的微丝和微管，与维持血小板的形态有关。血小板颗粒也有两种：特殊颗粒（α颗粒）和致密颗粒。α颗粒圆形，直径约0.2μm，内含有血小板第3因子(PF－3)、凝血因子Ⅴ、纤维蛋白原、酸性水解酶等；致密颗粒电子密度大，直径0.5—1.5μm，内含5-羟色胺、ADP、ATP、肾上腺素等(图)。



血小板超微结构模式图

血小板膜含有糖蛋白，可提供作受体和细胞间的识别和粘附。血小板蛋白每毫克含脂类280μg，主要为磷脂，内含磷脂酰胆碱37%，磷脂酰乙醇胺27%、鞘磷脂17%、磷脂酰丝氨酸10%和磷脂酰肌醇5%，此外还含有少量磷脂酸及其他鞘脂类和蛋白脂质。血小板膜具有ABO血型抗原和HLA抗原，血小板上有许多受体，有α肾上腺素能受体、纤维蛋白原受体、ADP受体、凝血酶受体、胰岛素受体、凝血因子Ⅷ：Ag受体、胶原受体、血栓素A_2受体、凝血因子Ⅹa受体、前列腺素PGI_2受体和5-羟色胺受体。

血小板含有的蛋白可分为如下几类：①收缩蛋白，如肌动蛋白和肌球蛋白。②血凝蛋白，促凝蛋白有纤维蛋白原、凝血因子Ⅷ：Ag、因子Ⅴ和因子ⅩⅢ；抗凝蛋白有α抗胰蛋白酶、α_2巨球蛋白及α_2抗纤溶酶。③调节蛋白，如钙调蛋白等。④其他蛋白，有β血栓球蛋白、纤连蛋白、补体激活因子、通透性因子等。

血小板的发生 造血干细胞经原巨核细胞、幼巨核细胞发育为巨核细胞，巨核细胞的胞质块脱落成为血小板，从造血干细胞到巨核细胞大约需10d左右。原巨核细胞直径15—40μm，胞核大，呈圆或卵圆形，染色质粗大呈松网状，核仁2—3个。胞质呈强嗜碱性，无特殊颗粒。幼巨核细胞直径25—50μm，胞核呈肾形，染色质粗密，核仁逐渐消失。胞质嗜碱性减弱，胞质内有少量颗粒。巨核细胞是骨髓中最大的细胞，直径达40—70μm，甚至更大。细胞核呈分叶状，4—16叶不等，染色质粗密，无核仁，胞质丰富，内含有分布均匀的细小颗粒，又称颗粒型巨核细胞。有些细胞内颗粒成团聚集于胞质周边，随胞质一起脱落形成血小板，称为血小板型巨核细胞。电镜下，可见细胞内有丰富的滑面内质网，并彼此连通，将胞质分隔成许多小区，每个小区与细胞脱落后释放到血流成为血小板。

血小板的生成和破坏 血小板由骨髓内的巨核细胞所生成。巨核细胞在发育成熟过程中，由原巨核细胞、幼巨核细胞发育为巨核细胞，其细胞体积逐渐增大，细胞核分节成多叶形，细胞质也增多，并出现颗粒，最后细胞质分解形成许多血小板，进入循环血液。初生成的血小板与衰老的比较，前者的体积较大，粘附力较强，易于聚集和发生释放反应，对渗透压改变的抵抗力也较强，具有合成蛋白质的能力和止血功能(止血功能一般只保持2d左右)。血小板在脾内潴留后，粘附力降低，故切除脾脏后，不仅循环血小板数量增多，而且粘附力也较强。

血小板生成的调节是通过对骨髓中巨核细胞生长的影响来实现的。实验表明，血液中血小板的数量可影响巨核细胞的生长，又可影响血液中血小板的数量。如果人工造成血小板过少，将看到骨髓中巨核细胞的数量增多，成长加快，形态变大，约2d后血液中血小板数量就增多；如果给机体输以大量血小板，则巨核细胞生成血小板的功能受到抑制。

血小板的寿命介于7—14d之间，平均为9.6d。绝大部分衰老的血小板被单核巨噬细胞系统的细胞吞噬和破坏。破坏血小板的器官主要为脾，其次为肝，两者

破坏血小板的数量占总破坏量的75%。其余老化的血小板,在循环过程中被破坏。机体受过量α、β和γ射线的照射后,血小板破坏增多,生成减少。免疫反应也可以引起血小板破坏。

血小板的功能 血小板在机体的止血、凝血、纤维蛋白溶解、营养与支持毛细血管等方面都有重要作用。这些作用与其生理特性有关,也与血小板内所含血小板因子有关。

释放血小板因子 血小板因子是指血小板内的一些与某种生理活动有关的因子。现已发现很多,其中较肯定的有血小板因子1、2、3、4、6和血小板辅因子。

(1) 血小板第1因子(PF_1):即因子V。

(2) 血小板第2因子(PF_2):也称纤维蛋白原激活因子,它是血小板的组成成分之一,只有血小板解体后,才释放出来发挥作用。它具有加速凝血酶的作用,促进纤维蛋白原转变成纤维蛋白,并促使血小板聚集,以及中和抗凝血酶Ⅱ的作用。

(3) 血小板第3因子(PF_3):即血小板磷脂,它存在于血小板的膜上,血小板内储藏颗粒也释放PF_3,PF_3可作为表面催化剂,将聚集于其表面的凝血因子,如凝血因子Ⅸ、Ⅷ、Ⅹ、Ⅴ、Ⅱ等活化。在有Ca^{2+}的参与下,使其反应速度大大提高,从而加速血液凝固。

(4) 血小板第4因子(PF_4):又称为抗肝素因子,当血小板受到凝血酶、ADP、胶原和肾上腺素等的作用而发生聚集时,PF_4释出,PF_4有中和肝素和纤维蛋白降解产物作用。

(5) 血小板第5因子(PF_5):即血小板内的纤维蛋白原。

(6) 血小板第6因子(PF_6):又称为抗纤溶酶因子,它是纤维蛋白溶解系统的抑制物,具有抗纤溶酶的活性。

此外,还有血小板辅因子,血小板内还含有纤溶酶原等物质。

参与凝血和止血 血小板具有粘附、聚集、释放等生理特性,血小板具有激活的凝血因子特异受体,是转化凝血酶原为凝血酶的主要场所。粘附是血小板的止血功能和血栓形成的开始步骤。胶原上的自由氨基可粘附血小板,血浆中 von Willebrand 因子也与粘附有关,缺乏此因子的病人,血小板粘附能力下降,血小板具有相互聚集成团的特性称为聚集,聚集可分第一相即可逆性聚集相和第二相即不可逆性聚集相。促进血小板聚集的物质有ADP、肾上腺素、5-羟色胺、前列腺素$F_2\alpha$、血栓素A_2、凝血酶、胶原和长链脂肪酸等。凡是促使血小板聚集的物质,都致细胞内cAMP含量改少。在正常血管内膜中有前列腺素合成酶,可将PGG_2、PGH_2转变成前列环素(PGI_2),PGI_2可激活血小板的环腺苷酸酶而使血小板内cAMP增多而抑制血小板聚集。血小板受刺激后,将α颗粒和致密体内储藏颗粒物质向外释放,其中ADP可引起血小板聚集,磷脂可加速凝血过程,儿茶酚胺和5-HT可使小血管收缩,血小板内含血小板收缩蛋白,它由血小板收缩蛋白A和M两部分所组成,后者并具有ATP酶活性,Ca^{2+}可激活ATP酶,使ATP分解,释放能量,产生收缩,这可使血凝块回缩,变成坚实的血块堵塞伤口。血小板减少或功能不良则出血时间延长,机体出现出血倾向。

促进和抑制纤维蛋白溶解 血小板具有直接和间接促进纤维蛋白溶解的作用。前者乃是血小板释放纤溶酶原和激活物,促使纤溶酶原转变成纤溶酶和使纤维蛋白溶解。后者则为血小板释放5-HT、儿茶酚胺和组胺等胺类刺激血管壁,使其释放纤溶酶原激活物,间接地促使纤维蛋白溶解。血小板抑制纤维蛋白溶解起作用的物质主要是PF6,它抑制纤溶酶的活性。血小板的这两个相反的作用,在时间上有先后不同。凝血块形成的早期之所以不出现纤维蛋白溶解,乃是PF6的作用;凝血块形成的后期,通过直接和间接作用逐渐使纤维蛋白溶解。这样,在出血早期,血小板有促进止血作用,而在出血后期有溶解纤维蛋白的作用,从而防止血栓堵塞循环。

营养和支持毛细血管内皮细胞 血小板减少时,机体的毛细血管脆性增加,易破裂,红细胞逸出毛细血管外,粘膜和皮肤上出现小出血点或淤点,若输入新鲜血小板就可纠正出血现象,这乃是血小板进入毛细血管的内皮细胞,起营养和支持作用而使毛细血管脆性减小的缘故。在电镜下可看到血小板进入毛细血管内皮细胞的过程,首先是血小板与内皮细胞接触形成一致密区,随后致密区间的细胞膜消失,血小板的内容物进入内皮细胞的胞质并发生融合,血小板剩余的膜变成毛细血管内皮细胞膜的一部分。这一过程表明血小板可进入毛细血管内皮细胞内,起着营养和支持毛细血管的作用。

血小板生成异常

血小板生成障碍和血小板生成过多统称为血小板生成异常(disturbance of thrombopoiesis)。

血小板生成障碍 血小板来自骨髓中的巨核细胞。正常人骨髓中的巨核细胞数目约为$(6.1 \pm 0.7) \times 10^6/kg$。每个巨核细胞能产生血小板2 000—7 700个,每天产生的血小板数为$(35—40) \times 10^9/L$[(3.5万—4.0万)/mm^3]血液。肺组织中也有巨核细胞,但所产生的血小板不超过总血小板量的7%。血小板生成障碍的发病环节如下:

(1) 巨核细胞生成障碍:可以是先天性的(如范可尼全血细胞减少症),但以继发的较为多见。其常见发病原因是物理因素(如放射线)、化学因素(如苯、二甲苯、氯霉素、噻嗪类、金盐等药物)对造血干细胞的损

害作用。这些因素若损害多能造血干细胞，则可引起再生障碍性贫血，而血小板生成障碍仅是此病的部分表现。如这些因素只损害巨核细胞定向造血干细胞以后阶段的细胞，则只引起巨核细胞生成障碍而导致血小板减少。生物性因素(如巨细胞病毒、风疹病毒、EB病毒等)可直接侵害巨核细胞引起短暂性血小板减少。近发现某些细菌感染，特别受革兰阴性菌感染也可直接引起巨核细胞损伤。骨髓造血组织若被异常细胞浸润所破坏(如急性白血病、淋巴瘤)，巨核细胞生成也可发生障碍，但往往是全血细胞生成障碍的一部分表现。

(2) 血小板生成障碍：正常人血浆中存在一种调节血小板生成的促血小板生成因子，其作用是促进造血干细胞及各期巨核细胞向血小板的方向生长和成熟，加速血小板的产生。巨核细胞集落形成刺激因子，是一种分子量为46 000糖蛋白，可刺激巨核细胞集落的数量和体积的增加，目前认为影响促血小板生成因子的因素有：血小板的量、功能及其总表面面积，血小板增加能抑制巨核细胞的生成和发育成熟；血小板数量减少则能促进巨核细胞的生成，但这种调节作用有限。某些激素对血小板的生成也具有调节作用，雌激素对血小板的生成有抑制作用，其作用机制可能是抑制骨髓巨核细胞制造血小板；肾上腺皮质激素虽不能促进血小板生成，但可降低毛细血管脆性，使血小板消耗减少，也可抑制单核巨噬细胞系统破坏血小板。此外，还可能有抑制抗血小板抗体产生的作用。

血小板生成过多 因巨核细胞产生血小板过多。巨核细胞产生血小板过多可以是代偿性(如出血、溶血以及停用免疫抑制剂后所引起的反跳性血小板增生)、异常增生性(如原发性血小板增多症)或反应性(如急慢性感染、外科手术后、创伤等)。

血小板功能障碍

血小板表现为粘附功能、聚集功能、释放功能障碍或促凝功能障碍称为血小板功能障碍(functional disorder of platelet)。

血小板功能障碍有先天性和获得性之分。先天性者大多系遗传所致，如血小板无力症、巨血小板综合征、贮存池病、环加氧酶缺乏症、血小板病等；获得性者则继发于骨髓增生综合征、尿毒症、异常蛋白血症、肝脏病、药物作用、免疫性血小板减少性紫癜等。这些功能障碍发生机制如下：

(1) 血小板膜的异常：在正常情况下，血小板通过其膜的功能保持其盘状形态，并能与胶原粘附。此外，血小板膜上还有许多受体(如ADP、胶原、肾上腺素、5－羟色胺等受体)，使血小板能与有关物质结合而起作用，从而影响和调节血小板的粘附、聚集和释放反应，血小板膜的异常有遗传性和获得性两类，据研究，巨血小板综合征的缺陷是膜上糖蛋白Ia及Is的遗传性缺乏，影响其粘附功能；血小板无力症的缺陷是膜上糖蛋白Ⅱb及Ⅲa的遗传性缺乏，影响ADP的受体，使血小板对ADP不发生聚集反应。异常球蛋白(如巨球蛋白、丙种球蛋白过多)、右旋糖酐、大剂量青霉素等可吸附和覆盖在血小板的膜上，阻断和影响血小板的聚集诱导剂作用，也可使血小板的功能发生障碍。

(2) 血小板合成前列腺素受抑制：现已证明，血小板膜上的磷脂，在磷脂酶A_2的作用下能释放花生四烯酸，后者在环加氧酶的作用下产生PGG_2，PGG_2在过氧化酶作用下生成PGH_2。PGH_2在各种相应酶的催化下，生成各种前列腺素。PGH_2在血小板异构酶的催化下生成血栓素A_2(TXA_2)，后者进而变为血栓素B_2(TXB_2)。TXB_2、PGG_2、PGH_2均具有使血小板聚集的作用，其中以TXA_2的作用最强。因此，遗传性环加氧酶缺乏症可引起血小板聚集和释放功能障碍。阿司匹林类药不仅能使血小板膜蛋白乙酰化，而且也能抑制环加氧酶活性而使血小板的释放反应发生障碍。磺吡酮(苯磺唑酮)能抑制胶原及肾上腺素对血小板的聚集释放反应，又能抑制血小板粘附于血管内皮下组织，其机制虽未完全阐明，但可能是由于抑制了血小板合成前列腺素。

(3) 血小板的cAMP合成减少或破坏过多：凡能使血小板内cAMP减少的物质如ADP、凝血酶、肾上腺素、胶原等，都可使血小板聚集；反之，凡能使血小板内cAMP增加的物质均可使血小板解聚或抑制其聚集。使血小板中cAMP增高的机制是激活环腺苷酸酶或抑制破坏cAMP的磷酸二酯酶，而相反的作用则可使血小板的cAMP减少。双嘧达莫(潘生丁)能抑制ADP所诱导的初发和次发血小板聚集反应，在高浓度下则能抑制血小板对胶原、肾上腺素及凝血酶的释放反应，其机制是抑制磷酸二酯酶，可能还有激活环腺苷酸酶的作用。氯贝特(安妥明)对ADP所诱导的血小板聚集有轻度抑制作用，其机制可能是激活环腺苷酸酶。PGD_2、PGI_2(前列环素)、PGE_1有激活环腺苷酸酶的作用；咖啡因、氨茶碱则能抑制磷酸二酯酶的活性，都可使血小板中cAMP增高，抑制血小板聚集。

(4) 贮存池异常：血小板胞质缺陷即通常所称贮存池病。血小板的贮存池主要是指致密颗粒及其所贮存的活性物质如ATP、ADP、5－羟色胺等。血小板对ADP的聚集反应异常，有初发聚集反应(外源性ADP诱发)，但无次发聚集反应(内源性ADP诱发)。上述情况可发生于遗传性贮存池病，也见于获得性贮存池缺乏症，后者致密颗粒减少的机制可能与免疫有关，因为用肾上腺皮质激素治疗后，血小板抗体可消失，功能亦随之而恢复。

血小板病是一组血小板促凝功能障碍的疾病，可能是缺乏血小板第3因子(PF3)或PF3释放障碍。血小板病也可继发于某些疾病如尿毒症等。

凝血因子

凝血因子(coagulation factors)系指血浆中直接参与血液凝固过程的各种物质。但过程复杂，参与物质很多，命名又很不统一，后组成凝血因子命名国际委员会，将凝血因子按发现先后顺序用罗马数字统一命名，有因子Ⅰ—ⅩⅢ；以后又发现前激肽释放酶(prekallikrein, PK)和高分子量激肽原(high – molecular weight kininogen, HMWK)，原属激肽系列物质，故此两者未用罗马数字命名。在15种因子中因子Ⅵ是因子Ⅴ的激活状态，属同一因子，因此实际上共有14种因子(表)通常对纤维蛋白原、凝血酶原及 Ca^{2+} 仍沿用原名。

凝血因子

因子	名称	分子量	血浆浓度(mg/L)	合成部位
因子Ⅰ	纤维蛋白原	340 000	2 000—4 000	肝
因子Ⅱ	凝血酶原	72 000	100	肝(K*)
因子Ⅲ	组织凝血激酶	220 000	0	组织细胞
因子Ⅳ	Ca^{2+}	40	40—50	
因子Ⅴ	前加速素	330 000	5—10	肝
因子Ⅶ	前转变素(SPCA)	60 000	0.1—0.2	肝(K*)
因子Ⅷ	抗血友病A因子(AHG)	1 100 000	5—10	肝/网状内皮系统
因子Ⅸ	血浆凝血活酶成分(PTC) 抗血友病B因子	57 000	3—5	肝(K*)
因子Ⅹ	Stuart – Prower因子	59 000	10	肝(K*)
因子Ⅺ	血浆凝血活酶前质(PTA) 抗血友病C因子	124 000	5—9	肝
因子Ⅻ	接触因子(HF)	80 000	20—30	肝
因子ⅩⅢ	纤维蛋白稳定因子(FSF)	320 000	15—20	血小板或肝
前激肽释放酶(PK)		85 000	50	肝
高分子量激肽原(HMWK)		110 000	76	肝

(K*)：表示生物合成时需维生素K参与

各种凝血因子，除 Ca^{2+} 及因子Ⅲ而外，血浆中各种因子均以无活性状态存在，在凝血过程中相继被激活，活化的因子在罗马数字的右下角加注a字，以示区别。

凝血因子中除 Ca^{2+} 外，其他都是蛋白质，且大多属蛋白水解酶类，纤维蛋白原是主要作用底物，因子Ⅲ为组织因子、因子Ⅴ、因子Ⅷ及高分子量激肽原均为辅助因子而不是酶，但具有蛋白激活物的作用。肝脏是合成凝血因子的主要场所，绝大多数凝血因子均在肝脏合成，因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及Ⅹ合成需要有维生素K参与作用，形成其中的γ羧基谷氨酸。因子Ⅲ则可在多种组织内合成。

纤维蛋白原　按国际委员会规定为因子Ⅰ。电镜下呈三球棒体，中间球体直径4—5nm，两端球体直径6nm，三球间借纤维状三联肽链连接，分子全长45nm，分子量340 000。实际上纤维蛋白原由两个相同的亚基组成，每个亚基均含Aα、Bβ及γ三条肽链。各亚基的氨基端片断通过二硫键联接，6条肽链的氨基端片断共同卷曲成中间球体，羟基端均伸向两侧，形成两端球体，结构对称。纤维蛋白原分子富有负电荷，能使各分子游离存在。经凝血酶作用时，分别从Aα和Bβ链的氨基端释出纤维蛋白肽A和B，同时去消其中心球体，就可使中心球体与其他分子的两端球体负电荷进行静电吸引，从而使纤维蛋白单体不断进行阶梯式聚合，再借氢键及疏水键形成不稳定的纤维蛋白多聚体，这是血块形成时纤维状细丝的结构基础，纤维蛋白原也因此而得名。

人体纤维蛋白原在肝脏中合成。纤维蛋白降解产物(FDP)、肾上腺皮质激素，或是导致急性时相反应的炎症和创伤，均可促进肝中纤维蛋白原的合成。纤维蛋白原的正常血浆含量为2—4g/L，生物半寿期为4—6d。

凝血酶原　即因子Ⅱ。人凝血酶原(prothrombin)是由581个氨基酸组成的单链糖蛋白，分子量为72 000，氨基端片断的32个氨基酸残基中有10个为γ羧基谷氨酸(Gla)残基，是合成时通过翻译后修饰经谷氨酸羧化酶催化而形成的，此反应需要维生素K作为辅酶。通过Gla的γ羧基连接上 Ca^{2+} 就可将凝血酶原

结合到磷脂上参与凝血反应。缺乏维生素 K 将影响凝血酶原的激活而导致出血症状。

因子Ⅹa可催化凝血酶原水解，释出氨基端 271 个氨基酸组成的激活肽，同时使 Arg_{320}—Ile_{321} 肽键水解，即形成具有活性的 α 凝血酶即Ⅱa，它由 2 条肽链（分别由 49 个及 259 个氨基酸组成）借一个二硫键连接而形成。凝血酶有自身激活作用，能催化其他凝血酶原分子活化，但在氨基端释出的为片段 1，由 155 个氨基酸组成，残余的前凝血酶 1 经因子Ⅹa催化就比较容易形成具有活性的凝血酶。

通过因子Ⅱa的作用，已完全切除了凝血酶原氨基末端片段中所含的 Gla 残基，使前凝血酶 1 可离开磷脂表面而自由行动，此可能具有调节意义。但是，通过因子Ⅹa而产生的活性凝血酶也可以脱离磷脂而作用于其他因子。

凝血酶原在肝脏中合成。进入血浆后，其生物半寿期约 60h，每天有 40% 被降解，其正常血浆含量为 150—200mg/L，属 α_2 球蛋白。

因子Ⅲ 即组织凝血激酶。存在于许多组织中，属组织因子，尤其肺、脑和胎盘富含因子Ⅲ。在肺和胎盘中，因子Ⅲ以脂蛋白复合物形式存在，在细胞内分布在细胞的微粒体组份中，因子Ⅲ的蛋白质和磷脂均为其活性部分。其磷脂部分含有鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺，磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸。此外，研究高度纯化的因子Ⅲ发现其含有糖链。对不同组织来源的因子Ⅲ进行比较，发现分子量虽各不相同，但凝血作用相同。单用磷脂时，凝血效力较差，只有完整的脂蛋白才有较好的促凝作用。

因子Ⅴ 又称前加速素或血浆加速球蛋白。已提取的因子Ⅴ为分子量 330 000 的单链糖蛋白。活化的因子Ⅴ旧称因子Ⅵ，现统一称为Ⅴa。因子Ⅴ在凝血酶作用下，逐步水解一些肽键而转变成因子Ⅴa。因子Ⅹa作用于因子Ⅴ而活化因子Ⅴ时可产生分子量 94 000 的重链及 74 000 的轻链，两者可借 Ca^{2+} 进行紧密的非共价结合，此种作用在凝血过程中具有调节意义。由于因子Ⅴ或Ⅴa可通过疏水作用及电荷与磷脂（如磷脂酰丝氨酸等）直接结合，而因子Ⅴa在 Ca^{2+} 存在下又能以其轻链与因子Ⅹa呈高亲和力结合，此种结合又可促使因子Ⅴa的重链加强与凝血酶原结合，从而大大加速了因子Ⅹa对凝血酶原的激活作用，可以达 300 000 倍。因此，缺乏因子Ⅴ时可导致严重出血。其正常血浆含量为 5—10mg/L，生物半寿期约 15—24h。

因子Ⅶ 又称前转变素，是分子量 60 000 的单链糖蛋白，其分子的 N 端片段含 10 个 γ 羧基谷氨酸残基，以利于通过 Ca^{2+} 连接到磷脂表面的负电荷上参与作用。因子Ⅶ在磷脂表面在钙存在下受因子Ⅹa、Ⅻa、Ⅸa及Ⅱa等激活，成为具有凝血活性的经二硫键连接的 2 条肽链的分子，此种活化分子与组织凝血活酶结合后可使因子Ⅹ的活化加速 8 000 倍。

因子Ⅶ活性在血清中比血浆中高好几倍。血浆中的因子Ⅶ若接触玻璃或其他表面，活性增加，这主要是由于因子Ⅶ也受因子Ⅻa、Ⅸa和激肽释放酶的激活所致。因子Ⅶ在肝内合成，需维生素 K 参与。因子Ⅶ的半寿期较短，仅 18—35min。

因子Ⅷ 又称抗血友病 A 因子。在凝血过程中，因子Ⅷ作为因子Ⅸa的辅因子，促使因子Ⅹ的活化。但在正常血浆中，它以高分子量复合物形式存在。复合物可分成两个功能与免疫性质不同的蛋白质：其中一个蛋白质具有凝血因子的作用，命名为因子Ⅷ：C（用免疫学方法测定时则命名为因子Ⅷ：Ag）。在 von Willebrand 病及血友病 A 中，患者血浆中因子Ⅷ：C 的功能的降低；复合物中另一部分为大分子纤维状多亚基的 von Willebrand 因子（vWF），属糖蛋白，含糖 13%。血管损伤时，此因子可促进血小板结合到内皮细胞层之下的纤连蛋白－胶原基质上，在血浆中，它以分子量 250 000 的亚基通过二硫键而聚合成多种多聚体，分子量达 1 000 000—2 000 000。此蛋白质在内皮细胞中合成，储存于特殊的杆状细胞器（称 Weibel－Palade 小体）中，在巨核细胞也能合成。此蛋白质可视为因子Ⅷ：C 在血浆中的载体，若有缺损，可导致轻度出血异常。根据以上情况，可见在此复合物（Ⅷ：C/vWF）中，与凝血有关的部分仅占很小部分（约 1%），通过 Ca^{2+} 而结合到 vWF 的巨大分子上，后者有稳定因子Ⅷ：C 的作用，使其半寿期延长达 12h 之久。故在 von Willebrand 病时，由于缺乏 vWF，可使血浆中因子Ⅷ水平降低。

血浆中非复合形式的因子Ⅷ含量很低，约 0.2mg/L（μg/ml）。由肝窦内皮细胞及胎盘内皮细胞合成。曾经分离出由轻、重两链借 Ca^{2+} 联接而形成的蛋白质，分子量约 285 000；用凝血酶使其活化时，则分出分子量为 82 000 及 69 000 的重、轻二链，借 Ca^{2+} 疏松联接。其轻链含有脂结合位点，可接合到磷脂上，有利于参与因子Ⅹ的激活，因子Ⅷa充分作用时可加速因子Ⅹ活化达 100 000 倍。

因子Ⅸ 又称抗血友病 B 因子。是一分子量为 55 000 的单链糖蛋白，每分子含 12 个 Gla 残基，因子Ⅸ有 Ca^{2+} 时受因子Ⅺa激活，水解分子中间的二个肽键，释出分子量为 11 000 的富含糖链的多肽，而转变成为分子量 46 000 的由二硫键连接的二条肽链的因子Ⅸa。二条链中分子量大的一条重链分子量 28 000，具有酶活性中心，分子量小的一条轻链分子量 18 000 含 Gla 残基，即是原来的氨基端。因子Ⅶ在 Ca^{2+} 与磷脂存在的情况下也使因子Ⅸ激活。正常人因子Ⅸ在血浆中约为 3mg/L，半寿期为 24h。

因子Ⅹ 又称 Stuart－Prower 因子，是含二条多肽链借二硫键连结的糖蛋白，分子量为 89 000，轻链的氨基端片断含 11 个 Gla，故也是维生素 K 依赖性凝血

因子。

用蝰蛇毒激活因子Ⅹ,水解重链分子中的Arg51—Ile52肽键,从氨基端释放出分子量为11 000的糖肽片断,这种形式激活的因子Ⅹ称为因子Ⅹaα。因子Ⅹaα更可自发地转变成因子Ⅹaβ并通过自身催化羧基端释出第二条肽链。这种修饰并不影响因子Ⅹa的凝血活性。在体内,无论是因子Ⅶa或是因子Ⅸa与Ⅷ形成的Ca^{2+}、磷脂复合物对因子Ⅹ的激活过程与此类似。通过激活而构象发生变化,因子Ⅹa表现出丝氨酸蛋白酶活性。因子Ⅹ在正常血浆中含量为5—10mg/L,属α_1球蛋白,生物半寿期为48—60h。

因子Ⅺ　又称血浆凝血活酶前质或抗血友病C因子。是由2个分子量相同的亚基通过二硫键联接所组成,分子量124 000,在血浆中与高分子量激肽原相结合而循环。胰蛋白酶和因子Ⅻa均能激活因子Ⅺ,使2个亚基分别水解成2个新亚基,而成为Ⅺa。聚集的血小板也能使因子Ⅺ活化成Ⅺa,故缺乏因子Ⅻ也不致引起出血症状。因子Ⅺa具有丝氨酸蛋白酶活性,可催化因子Ⅸ活化。因子Ⅺ在正常血浆中的含量为5—9mg/L,其半寿期1.6—3.5d。因子Ⅺ的缺陷可导致创伤或手术后出血,称为血友病C。

因子Ⅻ　因子Ⅻ又称Hageman因子(HF)或接触因子,为分子量80 000的单链糖蛋白,在接触玻璃、硅藻土以及受胶原、脂肪酸、同型半胱氨酸和硫酸酯等带负电荷物质时可使其激活。在血液中因子Ⅻ接触激活的过程需要有酶参加,如胰蛋白酶、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶和因子Ⅺa,均可催化因子Ⅻ水解而使其激活,如激肽释放酶催化因子Ⅻ水解为Ⅻa及Ⅻf两部分,前者能稳固地与带负电荷的表面物质如高岭土结合,并激活因子Ⅺ,后者并不与表面物质结合,但具有正反馈促进凝血起始的意义。此外,因子Ⅻa及Ⅻf也能激活血浆纤溶酶原,所以因子Ⅻ的激活是涉及血凝、激肽形成及纤维蛋白溶解等复杂系列反应的起始步骤。

因子Ⅻa的主要作用是激活因子Ⅺ以及将前激肽释放酶转变成激肽释放酶。因子Ⅻ在正常人血浆中含量为20—30mg/L,属β_2球蛋白,其生物半寿期为50—70h。

因子ⅩⅢ　又称纤维蛋白稳定因子。血浆及血小板均含有因子ⅩⅢ,还分布于胎盘、肝、性腺等组织中。它为2个a亚基和2个b亚基组成的四聚体,a、b亚基分子量分别为75 000和80 000,b链含有糖链。凝血酶或因子Ⅹa能将因子ⅩⅢ水解释出a链氨基端的36个氨基酸残基,形成具有酶活性的a′链。因子ⅩⅢ也可受胰蛋白酶和木瓜蛋白酶激活。因子ⅩⅢa作用时需要钙离子参与,因钙离子可使因子ⅩⅢa的a'_2b_2四聚体解离成有催化活性的a'_2和无催化活性的b_2。

纤维蛋白单体之间可通过ε-(γ谷氨酰)-赖氨酸键进行交联,形成α多聚体。因子ⅩⅢa催化纤维蛋白原分子间进行交联,但也能催化纤维蛋白原和纤维蛋白之间进行交联。因子ⅩⅢa的作用底物还有多种可溶性球蛋白、纤维蛋白、血小板肌球蛋白、血小板肌动蛋白、α_2巨球蛋白和α_2纤溶酶抑制剂等,其生理意义不明。因子ⅩⅢ在血循环中半寿期长达9.5—7d。在正常人血浆中含量为15—20mg/L,属β_2球蛋白。

前激肽释放酶　人血浆中的前激肽释放酶为单一肽链的糖蛋白,因子Ⅻa激活前激肽释放酶,主要水解一个其内部肽键,产生具有双链的酶活性的产物,其中重链能与高分子量激肽原结合,轻链具有酶活性。激肽释放酶除了能激活因子Ⅻ外,也能激活纤溶酶原。前激肽释放酶和高分子量激肽原在血浆中以两者结合成复合物形式存在,从而更好地发挥作用。人体中前激肽释放酶的半寿期为35h。在人血浆含量约50mg/L,电泳时在γ球蛋白部分。

高分子量激肽原　血浆激肽原形式多样,可分成两类:高分子量激肽原和低分子量激肽原。高分子量激肽原与凝血有关,是一个分子量为120 000的单链糖蛋白,在血浆中可分别与因子Ⅺ及前激肽释放酶形成复合物。高分子量激肽原受激肽释放酶水解,可释放出一个九肽,称舒缓激肽(bradykinin)后形成以二硫键相连接的轻链与重链,此时,其本身高分子量激肽原的凝血活性并未受影响,它进一步受激肽释放酶作用而降解。高分子量激肽原轻链的碱性部位可与带负电荷的表面相结合,因此,通过高分子量激肽原可将前激肽释放酶或因子Ⅺ也集中到负电荷表面上,以利与因子Ⅻ共同作用而加速凝血的起始,高分子量激肽原在其中起辅因子的作用。在人血浆中高分子激肽原约76mg/L,属α球蛋白。

钙离子　凝血因子发挥作用时,都需要从液相中进入磷脂表面,才能更迅速地被激活而发挥作用。已知维生素K依赖性的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ及Ⅹ分子中,都具有多个γ羧基谷氨酸残基(Gla),其γ羧基都能与Ca^{2+}离子结合,但亲和力不同,其中高亲和力结合部位先与Ca^{2+}结合,随即引起凝血因子构象的变化,才能加强其他低亲和力的γ羧基谷氨酸残基与Ca^{2+}的结合力,即具有与Ca^{2+}结合的正协同作用。通过Ca^{2+}的改变构象作用,又能使Ca^{2+}结合部位按一定方向排列,使Ca^{2+}又能和血小板的相应结构配合,从而形成凝血因子-Ca^{2+}-磷脂胶粒的定向结合,就能更有效地发挥其促进凝血的作用,此外有些因子如因子Ⅴ、Ⅷ等需有Ca^{2+}使2条肽链结合才具有活性。

磷脂　尽管磷脂不称为凝血因子,但它在凝血过程中不可缺少。因子Ⅷ因子Ⅴ所参与的反应,均需要磷脂参与,加速凝血过程。磷脂来自于血小板和细胞成分。凝血因子与磷脂结合后,并不穿透脂膜,而仅是吸附在其表面,故主要依赖于磷脂在乳化中的物理性质,磷脂中的酸性基团在血凝中至关重要,磷脂微团表

面的负电荷对凝血也是必需的。当 Ca^{2+} 存在时，因子Ⅱ及Ⅹ等可与酸性磷脂结合，其中以磷脂酰丝氨酸最有效，通过此种结合起了浓缩凝血因子的作用。有人计算此种作用可使许多凝血因子如凝血酶原浓度增大三个数量级。显然，磷脂的存在为凝血过程提供了有效的使各种因子快速参与作用的场所。此外，一些活化的凝血因子如Ⅺa、Ⅹa等存在于磷脂胶粒上，还可避免受血浆中的蛋白酶抑制剂所抑制而起保护作用。

血液凝固

血液凝固(blood coagulation)是指血液从流动的液体转变为不流动的凝胶状态的过程。这种凝胶状物质称为凝血块。血液凝固是由一系列程序进行的酶促反应造成的，最终使血浆中可溶性纤维蛋白原转变为不溶性纤维蛋白。全血发生凝固时，形成含红细胞的红色血块，而血浆凝固时呈白色凝块。血液凝固通常发生在心血管损伤处；血液被抽出体外而接触外界异物时或尸体的心血管腔内。若发生在某些患者心血管管腔内则称为血栓形成(见“血栓”条)。

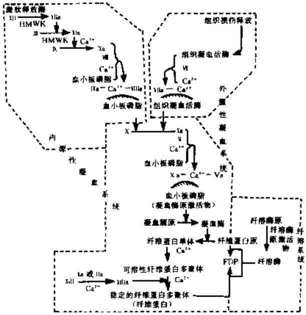
血液的凝固过程 可分为3个基本阶段：因子Ⅹ激活成为Ⅹa；因子Ⅱ激活成为Ⅱa；因子Ⅰ转变成Ⅰa(纤维蛋白)。因子Ⅹ的激活有两种不同的途径：依靠血液内的凝血因子逐渐使因子Ⅹ激活的称为内源性凝血系统；依靠血管外组织释放的因子Ⅲ使因子Ⅹ激活者称为外源性凝血系统。现将上述3个阶段分述如下(见下图)。凝血因子激活后即在其罗马数字的右下角加以a。

因子Ⅹ激活成为Ⅹa 内源性凝血系统的第一步反应是因子Ⅻ的激活。当血管内皮受损后，暴露的胶原纤维因负电荷的作用而使因子Ⅻ激活，分别生成因子Ⅻa和Ⅻf，但其作用较为缓慢。因子Ⅻf可促使前激肽释放酶转变为激肽释放酶，后者能使反应加速。高分子量激肽原(HMWK)作为因子Ⅻa和Ⅻf的辅因子而加速因子Ⅺ的激活。因子Ⅺa形成可激活因子Ⅸ生成因子Ⅸa，此反应需 Ca^{2+}。上述反应均在水溶液中进行。但因子Ⅸa生成后直至凝血酶原被激活，反应均在磷脂表面进行。磷脂主要来源于血小板，后者在正常情况下无凝血活性，仅在它接触异物(如胶原)后，才因其膜的改变而提供具有凝血活性的磷脂表面。因子Ⅸa、因子Ⅷ和 Ca^{2+} 在磷脂表面形成复合物，后者激活因子Ⅹ，其中因子Ⅷ不能单独激活因子Ⅹ，但可使因子Ⅸa激活因子Ⅹ的反应速度大大增加，故因子Ⅷ被认为是反应的加速因子。

外源性凝血系统的第一步反应与内源性凝血系统不同。组织内的因子Ⅲ，与因子Ⅶ和 Ca^{2+} 结合成复合物，后者激活因子Ⅹ生成因子Ⅹa。因子Ⅲ是一种脂蛋白，也是反应加速剂，相似于内源性凝血系统的因子Ⅷ，Ca^{2+} 则连接因子Ⅶa和因子Ⅲ，与来自因子Ⅲ的磷脂形成激活因子Ⅹ的复合物。

凝血酶原(因子Ⅱ)激活成为凝血酶(Ⅱa) 因子Ⅹa是蛋白水解酶，可单独激活因子Ⅱ生成Ⅱa，但反应速度缓慢。但如果有因子Ⅴ、Ca^{2+}、磷脂的参与，则反应速度可加快1 000倍，由此可见因子Ⅴ也是一个加速剂。当 Ca^{2+} 将因子Ⅹa和因子Ⅴ连接于磷脂表面而形成凝血酶原激活物时。Ca^{2+} 又将因子Ⅱ连接到上述激活物中的磷脂上，此时因子Ⅱ受因子Ⅹa的水解而生成因子Ⅱa。生成的因子Ⅱa可反馈激活因子Ⅷ，从而加速Ⅹa的生成，也可反馈激活因子Ⅴ，使形成凝血酶原激活物的速度加快，促使因子Ⅱa的加快生成。

纤维蛋白原(因子Ⅰ)转变成纤维蛋白(Ⅰa) 因子Ⅱa为蛋白水解酶，将因子Ⅰ水解释出二个A肽和二个B肽后转变为因子Ⅰa单体。因子Ⅱa首先使因子Ⅰ释出A肽，形成15—20个相接的因子Ⅰa多聚体，然后它又在Ⅱa的作用下，释出B肽，再并列结合成含更多Ⅰa单体的多聚体。这是由于释出两个酸性多肽后，分子的负电荷降低，易于聚合成多聚体之故，而且在多聚体中，因子Ⅰa单体之间借氢键、疏水键等相连接，而没有形成共价键，故可溶于酸中，形成不稳定性纤维蛋白多聚体。因子ⅩⅢa可催化上述多聚体中纤维蛋白单体之间形成共价键，而形成不溶性、稳定的纤维蛋白多聚体。因子ⅩⅢa在因子Ⅹa或Ⅱa的作用下，可被激活成ⅩⅢa。因子Ⅹa的激活作用需 Ca^{2+} 存在，但因子Ⅱa的激活则更需 Ca^{2+} 参与。



血液凝固过程

稳定的纤维蛋白多聚体形如网状，可网罗血液有形成分而构成凝血块，完成凝血过程。后又在血小板作用下，血块发生收缩而形成坚硬的凝血块或血痂等，

并析出液体血清。

防止血液凝固的因素　正常人的血液在心血管内不断循环流动，而不发生血液凝固，这是由于正常机体存在多种抑制凝血因子激活和凝血过程启动的因素，使体内凝血和抗凝血过程保持动态的平衡，防止血液凝固的因素有如下几种：

正常的血流动力学　血液不断循环，保持正常流速和流向。同时，血液在血管内的流动呈轴流，即血液的有形成分居血流中央，血浆将其与血管内皮细胞隔开，使血小板不易发生粘附和凝集，减少血小板因子的释放；同时局部活化的凝血因子也迅速被稀释，难以形成凝血块。

完整的血管内皮　完整的血管内皮本身就是一道重要的抗凝屏障，因为：①可阻挡血小板表面粘着蛋白（如 β_1、β_3 类整连蛋白）、凝血因子Ⅻ与血管壁基膜或胶原纤维的接触。②能利用促使血小板不断凝聚的 ADP 类物质。③表面有具有抗凝作用的肝素与抗凝血酶Ⅲ结合而抑制Ⅹa、Ⅺa、Ⅸa，及Ⅱa。④生成前列环素（PGI_2），阻止血小板聚集从而拮抗由血小板释放的血栓素 A_2（TXA_2），后者具有收缩血管，减慢血流，有利凝血作用以及促使血小板脱颗粒而释放 5-羟色胺和 ADP 类物质。⑤合成凝血调节蛋白（thrombomodulin），在细胞表面可与凝血酶结合，而进一步激活蛋白 C，后者能与蛋白 S 共同作用使凝血因子Ⅴa和Ⅷa失活。⑥带有负电荷，与血液有形成分如血小板所带的负电荷相排斥。

血浆内的抗凝物质　抗凝血酶是血浆中吸附、清除及抑制凝血酶活性物质的统称，曾将其分为 6 类，即抗凝血酶Ⅰ—Ⅵ，目前发现多类抗凝血酶实为某一已知物质，如抗凝血酶Ⅰ实为纤维蛋白、抗凝血酶Ⅳ为纤维蛋白降解产物（FDP）等，故现不用这些名称。其中具有特殊抗凝作用的是由肝脏合成的抗凝血酶Ⅲ，属单一肽链的糖蛋白，分子量为 64 000，半寿期为 2.8d，它能使凝血酶变性灭活。肝素是一种酸性糖胺聚糖，主要由肥大细胞合成，其抗凝作用在于能与抗凝血酶Ⅲ结合形成复合物，从而激活其丝氨酸蛋白酶的活性，使其与凝血酶、因子Ⅹa、因子Ⅸa、因子Ⅺa、因子Ⅻa 等结合而催化各种凝血因子降解和失活，此外也能使激肽释放酶及因子Ⅶa失活。此外，血浆中 α_2 巨球蛋白、α_1 抗胰蛋酶等均具有一定的抗凝血作用。

血浆蛋白 C 系统的作用　血浆蛋白 C 为两条肽链组成的糖蛋白，其分子结构中含有 10 个 γ 羧基谷氨酸，它由肝脏合成，通常以无活性状态存在于血浆中。凝血酶可裂解其重链而使其活化，形成蛋白 Ca，后者具有灭活血浆中因子Ⅴa和Ⅷa的作用。

此外，血浆中尚存在一种辅助因子蛋白 S（美国西雅图市地名而命名），也是依赖维生素 K 而含有 10 个 γ 羧基谷氨酸残基的蛋白质，它可与蛋白 Ca 在磷脂表面形成复合体，也可加速蛋白 Ca 对因子Ⅴ和因子Ⅷ的灭活作用。在体内，蛋白 S 和蛋白 C 与内皮细胞表面的凝血调节蛋白形成三联复合物，共同调节凝血酶的功能，使其丧失对因子Ⅴ及因子Ⅷ的激活作用。当凝血酶在此复合物上激活了蛋白 C 后，则蛋白 Ca 又可抑制因子Ⅴa和Ⅷa的活性。

纤维蛋白溶解系统　其作用可将纤维蛋白（原）降解为各种产物，后者可被血液中单核细胞所清除（见“纤维蛋白溶解”条）。

血栓

在活体心血管管腔内发生血液成分析出、凝聚和凝固而形成固体物质称为血栓（thrombus），其形成过程称为血栓形成（thrombosis）。在血栓形成的过程中，发生两种反应：一是血小板的粘附、聚集和释放；二是凝血因子的激活而形成纤维蛋白性团块，故典型的血栓常由血小板小梁和纤维蛋白网所组成。血栓形成中血液凝固的机制和体外血液凝固的机制相同。不同的是前者是在体内血液流动中形成的。

血栓形成的条件及其机制　有下列几方面：

（1）心血管内膜受损：完整的心血管内皮细胞本身就可以防止血液凝固（见“血液凝固”条），然而，在许多病理情况下，如创伤、缺氧、化学物质中毒、感染、动脉粥样硬化、心肌梗死、脉管炎、心内膜炎和动脉瘤等，内皮细胞常可发生变性、坏死，甚至脱落，由此造成内皮细胞电荷改变，内皮下胶原成分的暴露，损伤血管处因子Ⅲ的释放等现象，这些因素均有利于血小板的粘附、聚集和释放反应以及内、外源性凝血系统的启动，从而促使心血管内出现血液凝固过程。

（2）血流缓慢或涡流形成：血流缓慢、淤滞或形成漩涡时，正常血流的轴流现象遭到损坏，血液的有形成分能和血管壁直接接触。在静脉血流极度缓慢时，内皮细胞易遭致缺氧而发生变性、坏死，甚致脱落。缓慢的血流可引起局部激活凝血因子浓度的相对升高，这些因素都有利于血栓形成。因此，临床上所见的静脉曲张、长期卧床病人的下肢静脉、左房室瓣狭窄的左心房、动脉瘤等都是容易并发血栓形成的部位。

（3）血液凝固性增高：血液凝固性升高可表现为血液内血小板数量过多或粘性增加、凝血因子合成增多或灭活减少、组织凝血因子的大量入血等，其结果使血液处于高凝状态。造成这种状态的病理现象很多，如创伤、手术和产后所致血小板数量和质量的改变、凝血因子Ⅶ合成增加；休克状态时局部组织酸中毒对凝血系统的启动以及因血流停滞而致激活的凝血因子不被全身网状内皮系统所清除；溶血、肿瘤组织坏死、胎盘早期剥离等引起因子Ⅲ的大量入血等。

血栓形成的上述 3 个条件在不同病例中所起的作用不同，可以其中某一条件为主，但在许多实际情况

中,常是多种因素综合作用的结果,例如手术后病人容易并发血栓形成,这往往存在手术所造成的血管内膜受损、术后卧床不起而致的下肢静脉受压和血流缓慢以及血液凝固性增高(如幼稚血小板大量入血等)等因素。一般说来,内膜损伤常是动脉系统血栓形成始动因素,而血流缓慢则在静脉系统血栓形成中起着主导作用。

血栓形成的过程 血栓形成是一个动态过程,最初局部血流未被阻断,内膜受损处仅见血小板凝集,并粘附于内皮下暴露的胶原纤维或血管基膜。活化状态的血小板可出现一系列释放反应,释出的 ADP 和 TXA_2 可促使更多的血小板发生凝集,在损伤的血管内膜处形成血小板小丘,称为血栓头。在内膜形成丘状物之后,局部的血流易形成漩涡,从而形成新的血小板小丘,它们彼此吻合,形成珊瑚状的血小板小梁,使局部血流渐趋缓慢,此时血液中的中性粒细胞常因体积大、重量较轻而易附着于血小板小梁的表面。与此同时,凝血因子的激活也启动了凝血系统,形成了纤维蛋白网。随着血小板和中性粒细胞的崩解,释出大量凝血因子,加速了凝血过程,终致形成大量纤维蛋白网,并网罗了大量的血液有形成分,尤以红细胞的数量居多。其中局部形成灰白色的、以血小板为主又含少量纤维蛋白的血栓称为白色血栓;在局部形成红色的、以纤维蛋白为主、并网罗大量红细胞的血栓称为红色血栓,从而使血栓的主体呈现红白相间的条纹状外观,称为 Zahn 线,又称混合血栓。一旦血栓完全阻塞管腔,局部血流停止,血液便迅速发生凝固,从而形成质地均一的红色血栓,此与血液被抽出体外所形成的凝血块相同,又称血栓尾。

血栓类型 常见的血栓有以下几种:

(1) 混合血栓:即构成血栓体部,由血小板小梁及粘附着的白细胞和纤维蛋白网罗的红细胞构成。

(2) 赘生物:指发生在心瓣膜上的血栓,常由血小板和纤维蛋白组成,有时还可合并细菌感染和大量中性粒细胞浸润。

(3) 透明血栓:又称微血栓,多由血小板和纤维蛋白构成,尤以后者居多,往往发生于弥散性血管内凝血时。

(4) 闭塞性血栓:指引起血管腔闭塞的血栓。

血栓的结局 血栓形成后,其结局可以是溶解、机化或钙化。

(1) 血栓溶解:血栓中的纤维蛋白溶酶和中性粒细胞崩解释放的中性蛋白酶,均可使血栓发生溶解,变成均匀一致无结构的物质,继之变成细小颗粒或液化溶解,从而消失在流动的血液中。然而部分体积较大的血栓,仅出现部分溶解或软化,另一部分可随血流而阻塞更小的血管分支,从而引起血管栓塞。

(2) 血栓机化:自血栓附着处的血管内膜长出由成纤维细胞和新生毛细血管组成的肉芽组织,逐渐伸入血栓内部并取而代之。部分机化的血栓内,由于新生血管的建立而恢复血流,称之为血管再通。

(3) 血栓钙化:干缩的血栓内出现钙盐沉积,形成静脉石或动脉石。

纤维蛋白溶解

在无菌条件下,凝固的血液再次溶解的现象,称为纤维蛋白溶解(fibrinolysis),简称纤溶。哺乳动物血浆中所含的与溶解血栓有关的酶系总称为纤溶系统,主要是催化纤溶的纤溶酶,以及促进纤溶酶活性的各种激活物和抑制纤溶酶活性的一些抑制剂。

纤溶系统的组成成分

(1) 纤溶酶原与纤溶酶:人血浆中纤溶酶原(plasminogen,PLg)是肝细胞合成的β球蛋白,属单肽链糖蛋白,由 791 个氨基酸残基组成,分子量约 92 000。并无酶活性,血浆中正常含量为 1.5—2.0μmol。人体内主要是以谷氨酸为 N 末端残基的谷氨酸-纤溶酶原(Glu-PLg);尚含有少量赖氨酸-纤溶酶原(Lys-PLg),它是 Glu-PLg 的氨基端 76 个氨基酸的肽段被纤溶酶(plasmin,PL)水解后所形成。此种 Lys-PLg 在血浆中半寿期远比 Glu-PLg 为短,在纤溶活性上比 Glu-PLg 大两倍,应是体内实际发挥纤溶作用的物质。在弥散性血管内凝血(DIC)患者血浆中 Lys-PLg 含量可比正常血浆增加两倍。

赖氨酸纤溶酶原在纤溶过程中被激活成纤溶酶(PL),其过程是 Lys-PLg 分子中 Arg_{560}-Val_{561} 之间的肽键被切断,形成 2 条借二硫键连接的重链(A 链)及轻链(B 链),重链为 Lys_{77}-Arg_{560} 肽段,含有 5 个由二硫键连接而卷曲的"环饼"样(kringle)结构,其中含赖氨酸结合部位,不仅能与赖氨酸结合,还能与纤维蛋白、6-氨基己酸等结合;轻链为 Val_{561}-Asn_{791} 的羧基端肽段,其中含有纤溶酶作为丝氨酸蛋白酶的活性中心,分子量为 26 000。显然是在 Lys-PLg 的 Arg_{560}-Val_{561} 肽键断裂后,轻链构象改变,重新卷曲而形成发挥其蛋白酶作用的活性中心的。由此可见,纤溶酶可以借重链的赖氨酸结合部位与底物纤维蛋白原或纤维蛋白结合,借轻链的活性中心使纤维蛋白原或纤维蛋白水解,发挥纤溶作用。

(2) 纤溶酶原激活物:体内特异催化纤溶酶原中肽键水解而生成纤溶酶的蛋白酶称为纤溶酶原激活物。主要有二种类型:①出现在血浆中的主要是组织型纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator,tPA),体内大多数组织及血管内皮细胞均可合成,是由 527 个氨基酸组成的糖蛋白,分子量约 67 000。tPA 对血浆中游离的纤溶酶原亲和力很低,正常人安静时血浆中虽有少量 tPA,但由于血浆纤溶酶原也很少,难以

单独发挥作用而引起系统性纤溶状态。但 tPA 对血栓中存在的纤溶蛋白与纤溶酶原结合而形成的复合物则有高度亲和力，可迅速与之结合而形成三元复合物，极易将血栓中的纤溶酶原激活而形成纤溶酶，导致纤维蛋白水解。进入血浆的 tPA 可通过与肝细胞膜上特异受体结合后清除。②从人尿及人胚肾细胞提取出尿激酶后，在眼泪、唾液中也发现此种尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)。在没有纤维蛋白的条件下也能催化 Plg 中 Arg_{560} - Val_{561} 肽键的水解，使之激活成纤溶酶。根据它们的存在部位，uPA 的作用主要是防止肾小管、泪管或唾液腺管的栓塞形成。

除了上述两种纤溶酶原激活物外，当血管内皮损伤而激活因子Ⅻ，触发血液凝固时释出的激肽释放酶等，也能催化纤溶酶原转变为纤溶酶而触发纤溶，这显然具有限制血液凝固过度发展的意义。

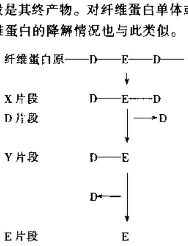
(3) 纤溶酶原激活物抑制剂：体内广泛存在可特异性地抑制 tPA 及 uPA 的纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)，其作用快速，对纤溶活性起决定性作用。现已分离出如下 3 类：①血管内皮细胞型的 PAI_1，在血管内皮细胞、血小板、成纤维细胞、肝癌细胞中均已发现，是由 387 个氨基酸组成的单链糖蛋白，分子量 54 000。此种 PAI_1 也存在于正常血浆中，浓度低，仅 20—100pmol/L。能与纤溶酶原激活物呈 1∶1 结合，从而遮断了活性中心中的丝氨酸，抑制了纤溶酶原激活物的作用，有利于血液凝块的形成，使血栓稳定。②主要存在于胎盘的 PAI_2、单核细胞、巨噬细胞，乃至粒细胞中均可生成，属糖蛋白，分子量为 60 000，妊娠末期血浆中达 250μg/L，对 uPA 及 tPA 均可抑制。③PAI_3，实际上是蛋白 C 抑制剂，也抑制 tPA 及 uPA 的活性。

(4) 纤溶酶抑制剂：血浆中难以测出具有活性的纤溶酶，这是由于纤溶酶原主要在血栓中被激活而发挥纤溶作用，即使少量自血栓而进入血浆，因其属丝氨酸蛋白酶，可被血浆中存在的多种蛋白酶抑制剂所作用而使其灭活、降解。其中：①α_2 纤溶酶抑制剂(α_2PI)，能迅速灭活纤溶酶，干扰其与纤维蛋白的结合，又与纤溶酶轻链活性中心结合，因而能有效地抑制纤溶。②α_2 巨球蛋白，是血浆中缓慢反应的抑制剂，但抑制能力很强，可将纤溶酶等蛋白酶摄入其巨大的分子上，形成的复合物可很快地在单核吞噬系统内被清除。③其他，如抗凝血酶Ⅲ、补体失活剂对纤溶酶也都有抑制作用。

纤溶系统的作用　根据纤溶系统中各种成分的来源与性质，可以认为在血栓形成的同时触发了纤溶系统的作用。血管内皮细胞的损伤可以触发血液凝固，形成纤维蛋白凝块，同时内皮细胞也释放大量 tPA 进入血浆，在与纤维蛋白结合的基础上，使结合在纤维蛋白上的纤溶酶原被 tPA 水解而活化为纤溶酶，形成的纤溶酶可进一步水解纤维蛋白而形成多种降解产物而溶解血栓，为进一步修复损伤的血管创造了条件。因此，血浆中的纤溶酶原虽无活性，但一旦血液凝块形成，纤维蛋白吸附了纤溶酶原就能被局部大量的 tPA 迅速激活而完成对纤维蛋白的溶解过程。

与此同时，内皮细胞也释放 tPA 的快速抑制剂 PAI_1，以调整 tPA 的作用，聚集的血小板在凝血酶的作用下也释出 PAI_1 以限制纤溶酶原的激活，以利于纤维蛋白块的沉积。同样在凝血因子Ⅻ激活而产生的活性激肽释放酶，于触发凝血的同时，也激活了纤溶酶原，以调整纤溶系统的活性来限制凝血系统的作用。血浆中的纤溶酶抑制剂主要消除自血块漏出的纤溶酶，以保护整个血液系统。由此可见，凝血系统与纤溶系统之间，通过精细的相互制约与调节，维持着血液系统的动态平衡。

纤维蛋白降解产物　根据纤溶酶作用于纤维蛋白原的情况，最初分解出纤维蛋白原中 Aα 链的羧基端片段，形成不稳定的中间片段 X，该片段 X 由两端的 D 片段与中间 E 片段联接而成，进一步切除其一端的 D 片段，残留下 Y 片段，再进一步降解为 D 及 E 片段，因此 D 及 E 片段是其终产物。对纤维蛋白单体或未经共价交联的纤维蛋白的降解情况也与此类似。



纤维蛋白原的降解产物

当纤溶酶作用于凝血块中已共价交联的纤维蛋白多聚体时，不仅由于空间位阻而速度减慢，降解产物也因共价交联也出现更多形式的组合，如 DD/E、YD/DY、YY/DXD 等，仅有部分与纤维蛋白单体降解片段相同。

以上降解产物可与凝血酶结合，抑制凝块的进一步扩大，或减弱凝块的内部结构，而起抑制凝血的作用。但如纤维蛋白原的降解产物如 D 片段进入体循环时，则可导致毛细血管通透性增加，血小板聚集，血管内皮损伤等。

纤溶异常　先天性纤溶酶原缺陷，tPA 缺陷或纤溶酶抑制剂缺陷已有发现，但病例较少，前者易出现静脉血栓，后者自幼即有出血倾向及血块溶解加速等现象。获得性纤溶异常中，常见的是 DIC 出现继发性纤溶亢进。此外，如前列腺癌、乳腺癌的肿瘤坏死也可释出过多 tPA 而导致纤溶增强。怀孕及创伤或手术后可

出现纤溶减退。怀孕主要由于 tPA 降低及 α_2 纤溶酶抑制剂增多;创伤则不仅因血栓形成而耗用了纤溶成分,也与 PAI 升高有关。

止血障碍

正常止血功能是依靠血管壁的正常结构和功能、血小板的正常数量和质量以及正常凝血功能来完成的。止血障碍(disorders of hemostasis)是指止血功能减弱。病理情况下,止血功能减弱的原因如下:

血管止血功能障碍 较大的血管破坏后,必须压迫结扎才能止血。血管的正常止血主要是指微血管的止血,包括微动脉、毛细血管及微静脉的止血。血管止血功能障碍可以发生在下列各种情况:

(1) 微血管壁先天性菲薄:舒缩功能不佳,病变部位血管扩张。见于遗传性出血性毛细血管扩张症。

(2) 超敏反应引起的毛细血管壁通透性和脆性增高:见于过敏性紫癜、药物性紫癜(抗生素、磺胺药、碘剂、噻嗪类药等)、自身红细胞致敏性紫癜等。

(3) 其他因素所致血管壁脆性增高:如感染、异常蛋白血症、淀粉样变等。微生物及其所产生的代谢或毒性产物可直接损伤血管壁。异常蛋白如异常丙种球蛋白、巨球蛋白、冷球蛋白可直接或间接通过血粘度增高或血栓形成而损伤血管壁。淀粉样物质可浸润于血管壁而引起损伤。

(4) 结缔组织病变:这种病变可以是遗传性的,如 Ehlers－Danlos 综合征,其特点为胶原的量和质异常,弹性蛋白也可能异常,血管因得不到周围结缔组织的支撑而脆性增高,故易致出血。也可以是获得性的,见于维生素 C 缺乏症,因胶原蛋白合成时,多肽链中的脯氨酸及赖氨酸等残基分别在有关的羟化酶催化下,羟化为羟脯氨酸及羟赖氨酸,而维生素 C 是这些羟化酶保持活性的辅因子。羟脯氨酸在保持胶原蛋白三级结构中十分重要。因此,缺乏维生素 C 时,胶原的合成受到影响,导致血管基膜的胶原蛋白不足,细胞间隙增大,脆性及通透性增高,易致出血。获得性结缔组织病变所致止血障碍也见于老年紫癜、恶病质紫癜。这是由于真皮的胶原、弹性蛋白及皮下脂肪减少或发生退行性变而使血管壁的脆性增加所致,皮质醇增多症或长期应用大剂量皮质激素所致紫癜的发生机制与此相似。

(5) 机械因素:如剧咳(百日咳)、强烈的肌肉收缩或直立时间过久均可使毛细血管内压力增高而致出血。

血小板量和质异常 表现为血小板减少(血小板减少性紫癜)、血小板增多(原发性血小板增多症)或血小板功能障碍。

凝血因子量的异常 除缺乏因子Ⅻ外,缺乏凝血因子中的任何一种,都可导致止血功能障碍。

(1) 遗传性凝血因子缺乏:除血友病 A(缺乏因子Ⅷ)及血友病 B(缺乏因子Ⅸ)是 X 伴性隐性遗传性疾病外,其他凝血因子缺乏大多是常染色体隐性遗传病,而因子Ⅺ缺乏则是显性遗传病。血友病 A 和 B 是最常见的遗传性出血性疾病。因子Ⅷ复合物是一种分子量达 100 万的糖蛋白,由三种成分组成:因子Ⅷ相关抗原(ⅧR:Ag),因子Ⅷ促凝成分(Ⅷ:C)及 vW 因子(ⅧR:vWF)。血友病 A 的缺陷主要是Ⅷ:C 活性减低,而ⅧR:Ag 及ⅧR:vWF 却正常,血管性血友病则是ⅧR:WF、ⅧR:Ag 及Ⅷ:C 都减低。因子Ⅸ也是一种糖蛋白,分子量 72 000,为单一多肽链。这两种凝血因子都是内源性凝血系统第一阶段所需要的凝血因子,缺乏这两种因子时,止血功能发生严重障碍。

(2) 获得性凝血因子缺乏:最常见的是维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症,维生素 K 的作用机制是使存在于肝细胞微粒体内的羟基化酶将因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ前体中的谷氨酸转变成 γ 羧基谷氨酸,后者能与 Ca^{2+} 结合,从而使这些凝血因子的前体转变成具有凝血活性的凝血因子。缺乏维生素 K 或肝脏有严重损害以致不能合成维生素 K 依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ时,可发生出血。维生素 K 缺乏可见于新生儿出血症、阻塞性黄疸、腹泻、脂肪泻等。口服抗凝药如双香豆素类与维生素 K 有拮抗作用,也可阻碍肝脏合成因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ。因子Ⅴ不稳定,在库血中活性易减退,故输入大量库血后,有时会引起因子Ⅴ缺乏性出血。因子Ⅴ缺乏也见于急性白血病、放射病等。获得性凝血因子缺乏的另一常见机制是消耗过多,主要发生于弥散性血管内凝血。

凝血因子质的异常 这是由于某些凝血因子结构异常所引起的止血障碍。较重要的有异常纤维蛋白原血症和异常凝血酶原血症。异常纤维蛋白原已发现 30 余种。大多数为常染色体显性遗传病,其缺陷是纤维蛋白原转变为纤维蛋白时纤维蛋白肽链分离障碍,纤维蛋白单体聚合障碍或交叉连接障碍,故可影响血液凝固,导致出血。异常凝血酶原血症是常染色体隐性遗传病,至今已发现 5 种。此外,尚有多种凝血因子亦可呈现质的异常,对凝血活性产生影响,其后果与凝血因子缺乏症相同。

纤溶功能亢进 这是由于纤维蛋白溶解系统过度激活所引起的止血障碍。此时,大量纤溶酶原转变为纤溶酶,后者将纤维蛋白(原)和其他凝血因子(如因子Ⅴ、Ⅷ等)分解,使血中纤维蛋白(原)、凝血因子减少。纤维蛋白溶解(纤溶)有原发性和继发性之分。原发性纤溶是由于大量组织或药物性活化素进入血液循环使纤溶酶原转变为纤溶酶所致,可见于严重创伤、烧伤、外科大手术、羊水栓塞、链激酶或尿激酶治疗过程中。当肝脏不能产生抗纤溶酶抑制物或不能灭活纤溶酶活

化素时也可发生原发性纤溶，可见于肝移植无肝期和肝硬化。继发性纤溶主要发生在弥散性血管内凝血（见“弥散性血管内凝血”条）。

循环性抗凝物质增多　在正常情况下，血循环中有少量肝素、抗因子Ⅹa等抗凝物质。在病理情况下，血循环中可出现异常抗凝物质，从而导致止血障碍。根据作用环节，循环性抗凝物质可分为以下几类：

（1）阻止凝血酶形成的抗凝物：如抗因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅴ等抗凝物质，使凝血酶原不能转变为凝血酶，这类抗凝物质的形成机制是：①遗传性凝血因子缺乏的患者长期反覆输注血浆制剂、血浆或全血，通过免疫反应而产生抗凝物质。②免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等可产生抗凝物质。③感染或药物引起。

（2）类肝素抗凝物质增多：在正常情况下，肝脏能产生肝素酶破坏肝素，严重肝病时，肝素酶产生减少，肝素因破坏减少而增多。弥散性血管内凝血、某些大手术后所产生的纤维蛋白（原）降解产物具有抗凝血酶和类似肝素的作用，也可导致止血障碍。

弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，简称 DIC）是指在某些严重疾患病程中，凝血系统或血小板被激活而在全身微循环内发生广泛性血液凝固的临床病理过程。病理上，以微循环内广泛性血小板团块或纤维蛋白性微血栓形成为特征；临床上，因微循环大量微血栓的阻塞而发生血液灌流量不足而导致休克或加重原有的休克；一系列凝血因子的消耗、血小板减少以及继发性纤维蛋白溶解系统的启动而引起出血，故又称为消耗性血栓－出血性疾病。

DIC 可分成急性、亚急性和慢性三种。此外，从机体的代偿程度，又可分为代偿型、失代偿型和过度代偿型。代偿型常见于轻型 DIC，其特点是循环血液内血小板、纤维蛋白原及凝血因子变化不大，用一般方法难以测出纤维蛋白（原）降解产物（FDP）；失代偿型的特点是血小板、纤维蛋白原及凝血因子明显减少，FDP 增多，常见于急性或重型 DIC；过度代偿型的特点是血小板和（或）纤维蛋白原增多，常见于 DIC 早期或恢复期。

病因和发病机制　DIC 有多种起因，可通过不同的途径激活体内的内源性和（或）外源性凝血系统而引起。

血管内皮细胞的损伤　休克时持续低血压产生的缺氧、败血症中细菌内毒素的作用以及细菌、病毒、螺旋体等，都可使血管内皮细胞发生损伤，使其胶原暴露。由于胶原中带负电荷的谷氨酸和天冬氨酸残基较多，能与因子Ⅻ分子中的精氨酸残基发生反应，使其空间构型发生改变，因子Ⅻ的肽链被打开，某些疏水基团暴露，这些基团可能是因子Ⅻ的活性部分，从而使因子Ⅻ被激活而生成Ⅻa。胶原激活凝血因子Ⅻ的这一过程进行得较为缓慢，生成的因子Ⅻ的片段（Ⅻf）也较少，但Ⅻf可把血浆激肽释放酶原激活成激肽释放酶，后者又能反过来使因子Ⅻ进一步活化，从而使内源性凝血系统的反应加速。血管内皮细胞的损伤启动凝血过程主要是通过激活内源性凝血系统进行的。

组织严重破坏使大量组织因子进入血液　外科大手术、严重的创伤、产科意外（如胎盘早期剥离、宫内死胎、羊水栓塞等）、恶性肿瘤或实质性脏器广泛坏死等组织损伤可释放大量组织因子（凝血因子Ⅲ）进入血液而启动外源性凝血系统。但在羊水栓塞时，羊水可不经过因子Ⅶ激活而直接激活因子Ⅹ。

血小板的凝血活性作用　内毒素、免疫复合物、颗粒物质、凝血酶等都可直接损伤血小板，促进血小板聚集。血小板与胶原容易发生粘附，因为构成胶原的肽链中，存在一个具有活性的 9 肽，是胶原粘附血小板的一个活性部分。此外，血小板表面的糖蛋白Ⅰ（GPⅠ）是血小板连接血浆中因子Ⅷ中 von Willebrand 因子（Ⅷ：vWF）的连接点。Ⅷ：vWF 的一端粘附于内皮下组织，起搭桥作用。血小板的粘附除可直接形成血小板团块堵塞微血管外，还可进一步引起血小板聚集和激活血小板的凝血活性。

在不同病因所引起的 DIC 中，血小板所发挥的作用并不一致，它可起原发的作用，如血栓性血小板减少性紫癜发病即可由免疫反应等原因使血小板发生聚集，并释放促凝物质使血液发生凝固而形成微血栓。但在一般 DIC 发病中，则多起继发的作用。在外源性凝血系统被激活所致的 DIC 中，血小板不起主要作用。在内毒素引起的 DIC 中，血小板对白细胞的促凝机制还有促进作用。人体白细胞与内毒素同孵后所产生的促凝活性可因加入血小板而增强，这可能是血小板膜上的脂蛋白、白细胞及某些凝血因子相互作用造成的。

免疫复合物及补体的促凝作用　抗原抗体反应可以引起 DIC，这是免疫复合物激活因子Ⅻ或损伤血细胞引起红细胞释放凝血磷脂和血小板释放促凝物质（如血小板第 3 因子）所致。由于内毒素能激活补体，因此补体系统的激活在内毒素引起的 DIC 中起一定作用。补体激活凝血的机制比较复杂，C3b 能激活激肽释放酶原，通过激肽释放酶的形成又可激活凝血及纤溶系统，C5—9 还具有纤溶活化素样作用。此外，补体系统的激活还可促使血小板释放和聚集。

其他促凝物质进入血液　羊水等异物颗粒可通过表面接触使因子Ⅻ活化，从而激活内源性凝血系统。红细胞大量破坏时（如急性溶血性贫血、血型不合的输血），有促凝作用的磷脂（红细胞素）和使血小板聚集的二磷酸腺苷等的释放可引起 DIC。正常粒细胞胞质中也含有促凝物质。在内毒素或败血症所引起的 DIC

中,大量粒细胞在肺血管中停滞,并释放促凝物质,这些物质进入体循环,可进一步加速凝血过程。此外,急性胰腺炎时,大量胰蛋白酶进入血液能促使凝血酶原变成凝血酶;毒蛇咬伤时,某些蛇毒能使纤维蛋白原变为纤维蛋白。

DIC 的诱发因素 上述原因引起 DIC 还与下列因素有关:

(1) 单核巨噬细胞系统功能受损:单核巨噬细胞系统具有清除循环血液中的凝血酶、其他促凝物质、纤溶酶、纤维蛋白、FDP 以及细菌、内毒素等的作用。因此,单核巨噬细胞系统的严重功能障碍会促进 DIC 的形成。例如在严重的革兰阴性细菌内毒素休克中,单核巨噬细胞系统可因吞噬大量坏死组织、细菌或内毒素而使功能处于"封闭"状态,这时机体如再次与内毒素接触就易于发生 DIC。肝硬化或长期大量应用肾上腺皮质激素,都可使单核巨噬细胞系统功能降低。在此情况下,体内只要产生少量促凝物质即可引起 DIC。

(2) 肝功能严重障碍:正常肝细胞能灭活某些已被激活的血浆凝血因子,合成某些具有抗凝或促纤溶作用的物质,所以在急性肝坏死、严重肝硬化等病人中,因肝脏的上述功能严重障碍,凝血和纤溶功能可发生严重障碍。

(3) 血液的高凝状态:妊娠期妇女的血小板及多种血浆凝血因子(Ⅰ、Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ等)均增多,而抗凝及纤溶活性(如抗凝血酶Ⅲ、纤溶酶原激活物及尿中尿激酶等)均降低,来自胎盘的纤溶抑制物却增多。妊娠妇女从怀孕 4 个月以后,血液开始渐趋高凝状态,到妊娠末期最为明显。因此,产科意外中 DIC 的发生率较高。此外,酸化的血液凝固性增高,因此在严重酸中毒的患者,血液常处于高凝状态,容易发生 DIC。

(4) 促凝物质进入血液的量、速度和途径:促凝物质进入血液少而慢时,如机体代偿功能(如吞噬功能等)健全,可不发生或仅表现为症状不明显的慢性型 DIC;促凝物质入血过多过快,超过机体代偿能力时,则可引起重型急性 DIC 发作。

此外,纤溶系统的过度抑制,血流的缓慢、淤滞、血粘度增高等因素皆会促进 DIC 形成。DIC 的发生可能还与病人当时的微血管功能状态有关。

后果和其发生机制

凝血功能障碍——出血 DIC 时,体内凝血功能障碍可以分为高凝血期、消耗性低凝血期及继发性纤溶期。高凝血期是 DIC 的早期,此时,因促凝物质入血或因凝血因子大量被激活,出现高凝状态。在微血管中广泛形成血小板和(或)纤维蛋白微血栓。但在 DIC 形成的全过程中,出血表现比高凝更为突出。引起出血的原因常与以下因素有关:①凝血物质消耗。各种凝血因子、纤维蛋白原及血小板的大量消耗,凝血酶原、因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ、ⅩⅢ和血小板普遍减少。因此曾有人将 DIC 称为"消耗性凝血病"。②纤溶系统的激活。纤溶系统的激活是继发的,主要由于Ⅻf 可使激肽释放酶原转变成激肽释放酶,后者使纤溶酶原变为纤溶酶。一些富含纤维酶原激活物的脏器,如因血管内凝血而发生变性坏死,则激活物大量释放入血,激活纤溶系统。因此,血管内皮细胞受损、缺氧、应激反应等都可激活纤溶系统,导致纤溶酶增多。纤溶酶能水解凝血因子Ⅴ、Ⅻ和凝血酶原等,使这些凝血因子进一步减少,引起凝血障碍和出血。③纤维蛋白(原)降解产物的形成。凝血过程的激活及继发性纤溶过程的启动使血中纤溶酶增多,纤维蛋白(原)降解,形成一系列分子量由大到小的片段 X、Y、D、E,总称为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。FDP 的主要作用是抗凝,各种 FDP 的片段中以 Y 的抗凝活性最强,D 次之,X 和 E 最弱。X 片段可与纤维蛋白原竞争凝血酶,与纤维蛋白单体或其他降解产物形成多聚复合物而起抗凝作用;Y 片段抑制纤维蛋白单体聚合,并与纤维蛋白单体形成不溶性复合物;D 片段抑制纤维蛋白单体聚合;E 片段有抗凝血活酶的作用,并与凝血酶竞争纤维蛋白原分子上的受体,抑制凝血酶从纤维蛋白原分子分解出纤维蛋白 A 肽、B 肽,阻断纤维蛋白单体的形成。因此,FDP 通过较强的抗凝作用而引起出血。

循环功能障碍——休克 多见于急性 DIC,重度及晚期休克也可促进 DIC 的形成。两者互为因果,形成恶性循环。

急性 DIC 常伴发休克,是由于毛细血管和微静脉中有广泛血小板聚集或纤维蛋白微血栓形成,以致回心血量严重不足,再加上心肌损伤,广泛出血所引起的血容量减少等因素,使有效循环血量严重下降,心输出量减少。与此同时,中心静脉压也往往降低。但若肝和肺内有广泛微血栓阻塞,则又可相应地引起门静脉压和肺动脉压升高。前者的临床表现为肠道淤血和水肿,后者为右心排血障碍。此外,在 DIC 的形成过程中,由于凝血因子Ⅻ被激活和继发性纤溶的启动,使循环中纤溶酶增多和 FDP 形成。与此同时,激肽和补体系统也相继被激活。激肽和某些补体成分能使微动脉及毛细血管前括约肌舒张,从而外周阻力显著降低,动脉血压下降。激肽、补体裂解产物 C3a, C5a 和 FDP 均能使毛细血管通透性升高。在凝血酶的作用下,从纤维蛋白原上脱下的 A 肽、B 肽可使微静脉及小静脉收缩,从而使毛细血管后阻力增加,加重毛细血管中的淤血和血浆的外渗,有效循环血容量显著降低,促使休克发生。

各种休克发展到一定阶段也往往可以伴发 DIC,这首先是因为引起休克的很多原始病因也是引起 DIC 的原因,如创伤、感染(内毒素)、过敏、血型不合的输血等。其次,这些因素对机体造成的强烈刺激,可激发交

感神经系统和垂体－肾上腺皮质系统功能活动增强，引起应激反应。此时血液处于高凝状态，表现为血中凝血因子增加，血小板聚集性增强，从而促进 DIC 的形成。最后，由于休克时血管的强烈痉挛，微循环血流缓慢甚至淤滞，严重的缺血、缺氧，代谢性酸中毒的进行性加重，都可引起血管内皮细胞的损伤而导致 DIC 的发生。

微血栓造成脏器功能障碍——脏器功能衰竭 DIC 病人尸检或活检时，常发现微血管（毛细血管和微静脉）内有血栓存在。这种血栓可由血小板组成，但大部分为纤维蛋白微血栓，后者组织学上苏木精染色呈均匀的嗜酸性染色，故又称透明血栓，在某些情况下，虽然有典型的 DIC 临床表现，但病理检查却未发现阻塞性微血栓，这可能是体内纤溶系统被激活，使微血栓在生前或死后被溶解所致；也可能是纤维蛋白微血栓尚未形成，还停留在亚显微结构阶段，只有在电子显微镜下才能见到形成中的纤维蛋白丝，曾有人在猴实验获得这方面的证据。

在微血管中形成的微血栓可阻塞相应部位的微循环血流，严重时可造成实质性脏器的局灶性坏死。如果此过程较为严重或持续过久，坏死性病变可成为个别脏器功能衰竭的原因，例如在肾脏可出现双侧肾皮质坏死和急性肾功能衰竭，在肺部可导致肺功能衰竭。在消化系统可导致恶心、呕吐、腹泻、消化道出血。肝受累时出现黄疸及肝功能衰竭。内分泌腺的病变最常见者如肾上腺皮质出血性坏死造成的急性肾上腺皮质功能衰竭，称沃－弗（Waterhouse－Friderichsen）综合征，垂体坏死可导致希恩（Sheehan）综合征。神经系统的病变可导致神志模糊、嗜睡、昏迷、惊厥等。

DIC 时由于凝血及纤溶的轻重程度不一，在不同的病人及病程的不同阶段可有不同的表现。此外，DIC 范围大小不一所造成的后果也不同，轻者仅影响个别脏器的部分功能，重者可引起一个或多个脏器的功能衰竭，甚至造成死亡。

在 DIC 发展中，有时在较大的微血管中，还能见到一些大小不等的由纤维蛋白、血小板和（或）红细胞组成的团块。这种团块可能是在形成中的流动血栓，也可能是脱落的微血栓栓子，它们可以堵塞某些微血管造成栓塞，从而引起相应组织和器官的功能障碍，这就是微栓塞综合征。但如果它们顺着血流继续增大，最后可能阻塞重要器官的微循环，引起急性栓塞症状，甚至导致骤然死亡。

红细胞机械性损伤引起的溶血——微血管病性溶血性贫血 是 DIC 伴发的一种特殊类型的贫血。这种贫血除具备溶血性贫血的一般特征外，外周血涂片可发现有小的球形红细胞及各种形态的红细胞碎片，如盔甲形、星形、新月形、小球形等，这些碎片由于脆性高而容易发生溶血，其形成机制主要是当微血管中有纤维蛋白微血栓形成时，纤维蛋白在微血管腔内形成网状条索，当循环中的红细胞粘着或滞留在纤维蛋白条索上之后，由于血流的不断冲击，引起红细胞破裂。在微血流通道发生障碍时，红细胞还可能通过肺组织等的微血管内皮细胞间的裂隙，被“挤压”到血管外组织中去。这种机械损伤同样也可使红细胞扭曲、变形和碎裂。此外，在红细胞扭曲、变形和碎裂过程中可出现继发性球形红细胞增多症。球形细胞的脆性增高，容易破裂而发生溶血，所以在 DIC 病人中有时可以出现溶血的一系列临床表现和实验室检查结果，包括外周血涂片中出现红细胞碎片。

血 液 循 环

血液循环

血液循环(blood circulation)是指高等动物中的血液不断地循环和运行。它带给全身各脏器组织以营养物质、信息物质、免疫物质等,并将无用的代谢产物运出、排泄体外,以维持机体的生命和内环境相对稳定。血液川流不息地流动,依靠心脏、血管系统的功能来完成。全身各脏器的循环应包括肺循环、脑循环、冠状动脉循环和涉及全身各脏器的微循环等。心脏作为血液循环的泵器官外,血管壁必须保持其正常结构完整性和良好的功能状态,管腔必须畅通,血管内压须维持恒定,血液本身必须呈流体状态,遍布全身各脏器的微循环网必须与细胞保持密切的交流,以保证体循环对机体正常功能代谢的运转。至于胎儿有其不同于成人的循环构筑,详见"胎儿血循环"条。体循环包括心脏、动脉、静脉以及遍布全身的微循环网。左心室是动脉系统的起始部,经主动脉(胸、腹主动脉)和主动脉弓分别分出至上肢、颈、颅脑等脏器的分支,自腹主动脉分出腹腔动脉,肠系膜上、下动脉和肾动脉等,最后分出髂总动脉至下肢和盆部的动脉支。静脉系统起自微循环血床的静脉端毛细血管,后者将静脉血汇集至所属的无数小静脉,并逐渐汇合至各脏器的输出静脉(与动脉系统相伴随)回至右心房。广义的体循环还包括:①肝门静脉系统,它是由肝门静脉将静脉血液输入遍布肝内的无数肝窦,汇入肝小叶中央静脉、小叶下静脉、肝静脉,回到右心房。此外,肝窦还同时接受由肝动脉分支输入的部分动脉血,因此,肝窦接受的是"混合"型血液。②肺循环,血液由右心经肺动脉主干、左右肺动脉分支,入肺(静脉血),经肺毛细血管、肺静脉分支(动脉血)流入左心房,肺循环属于双重循环,即与支气管伴行的支气管动脉与肺动脉分支,同时灌注肺泡及支气管支。门静脉和肺循环均见同名条。

血液循环障碍 是指在病理情况下,当心脏、血管发生功能性或器质性病变时,机体代偿功能不能及时建立,妨碍了血液循环的正常进行,从而引起一系列组织器官的代谢紊乱、功能失调和形态改变,如充血、出血、水肿、休克以及与之相关的其他病理过程如血栓、栓塞、梗死等。血液循环障碍可分为全身性和局部性两类。全身性循环障碍指整个心血管系统功能发生紊乱,如心功能不全、休克等,从而引起全身各组织、脏器的血液循环障碍,同时必然伴有局部血液循环障碍。全身性循环障碍的原因,主要由心、肺及血管器质性疾病或功能异常引起,如心瓣膜病、心肌疾病、先天性心血管畸形、心律失常、全身性血管紧张性过高或过低、动脉硬化以及慢性阻塞性肺气肿等。局部循环障碍则是个别器官或局部组织的血液循环异常,表现为局部血容量异常,如充血、缺血,血管内异常物质如血栓形成、栓塞以及血管壁通透性或完整性的改变,如出血、水肿等。局部血液循环障碍严重时,也可影响并引起全身性血液循环障碍,如冠状动脉粥样硬化可引起急性心肌梗死、心肌缺血等,导致心脏收缩力减弱,使全身供血不足。故全身性与局部性血液循环障碍密切相关又相互影响,这是因为心血管系统是机体内闭锁的循环系统的缘故。

肺循环

血液从右心室泵出,经肺动脉、肺毛细血管和肺静脉进入左心房的过程,称为肺循环(pulmonary circulation)。全身血液大约每分钟流经肺循环一次,以摄取机体所需的氧和排出代谢产物二氧化碳。

胚胎发生 肺动脉来源于第6对弓动脉(肺动脉弓),它的出现约在胚胎第32日。左、右各发出一个分支伸向肺芽,形成左、右肺动脉,约在胚胎第50日,肺的血供已具备成体的雏型。左侧第6弓动脉的肺动脉起始部与背主动脉之间的一段保留形成动脉导管,而右侧第6弓动脉与之相应的一段则完全消失。因而,在胎儿时期,从右心室入肺动脉的血液绝大部分经动脉导管入主动脉,只有少量入肺脏。胎儿出生6—8周后,动脉导管闭锁成为动脉韧带。若仍不闭锁或闭锁不全,则成为先天性心血管畸形的一种——动脉导管未闭。肺静脉的发生稍后于肺动脉。约在胚胎第27—35日,心房的左侧出现一新的突起,此即原始肺静脉或称总肺静脉,该突起类似盲端的毛细血管,并向后生长与肺芽接触,进入肺后,经过若干次分支,其第一级的两个分支融合成一主干,并被左心房所吸收而成为后者的大部分。最后因近端分支再次被吸收,至胚胎第11周仅有4支单独的肺静脉注入左心房。

解剖结构 肺动脉干在左侧第3胸肋关节的后方起于右心室的动脉圆锥,经主动脉起始部的前方向左上后斜升,至主动脉弓的下方,相当于第4胸椎椎体处,分为左、右肺动脉。整个肺动脉干被心包脏层包绕,其长度平均为4.5cm,平均直径3cm。左肺动脉较短,横行向左,经左主支气管前方行至左肺门,分两支进入左肺的上、下叶。右肺动脉稍长,横行向右,经升主动脉和上腔静脉的后方到达右肺门,然后分成两个主支,上支较小供应上叶,下支较大,供应中叶和下叶。肺动脉输送的血液是来自右心室的低氧血,所以这些血管壁上的滋养血管相对较多,滋养血管多来自支气管动脉的分支。肺动脉的变异和异常主要有肺动脉干完全缺如、一支肺动脉缺如和肺动脉瓣狭窄等。

肺动脉进入肺后随支气管树而分支,到达肺小叶时,其第一级主支一般系肺内肺动脉主干的3—4级分支。这些分支在分裂成毛细血管前的一段距离内有分支直接与肺静脉的较大属支吻合(最大直径可达

500μm)，构成动静脉之间的直接交通支。当肺动脉的细小肌性动脉至终末细支气管及呼吸性细支气管时，以直角形式发出一系列壁薄、口径不等的微小动脉。这种排列形式可不致因呼吸运动的牵张和收缩而影响流往肺泡的血流。这些微小动脉的起始处周围具有括约肌样的环，通过括约肌的收缩可控制肺小叶的灌流。从微小动脉发出毛细血管最后至肺泡，形成稠密的毛细血管网。一般一个肺泡由一个以上的微小动脉供应，相邻的微小动脉之间存在大量吻合的毛细血管。电镜下肺泡毛细血管内皮细胞所含的胞浆微丝与平滑肌组织内的收缩性细丝相同。这些内皮细胞的收缩可能对肺泡毛细血管内间歇性血流产生一定作用。

支气管动脉系　支气管动脉来自主动脉和肋间动脉分支。管径较细，是营养性血管，它与主支气管一起进入肺门，并且分布在疏松结缔组织中沿支气管壁伴随支气管树而分支。每一支气管有两条以上的支气管动脉，至呼吸细支气管处形成毛细血管网，并于此与肺动脉分出的毛细血管网相吻合(肺门双重供血)。正常支气管动脉内膜有厚薄不等的纵行平滑肌层。

肺泡毛细血管　以直角形式注入微小静脉。这些肺内小静脉不断会合，最后形成单支叶静脉出肺叶。右肺上叶和中叶静脉通常连成上肺静脉，所以进入左心房的肺静脉仍为4支，分别称为左、右肺上静脉和肺下静脉。肺静脉主干及其属支均无瓣膜。在肺门处，上肺静脉居肺动脉的前下方，而下肺静脉居肺门的最下部。左肺静脉较短，横行于胸主动脉的前方，右肺上静脉经上腔静脉之后，右肺下静脉经右心房之后。四支肺静脉穿过心包的纤维层而进入左心房。肺静脉回流的血液是经肺泡交换的高氧血，但由于支气管静脉血部分经肺静脉回流，所以掺杂1%—2%的静脉血。肺静脉的变异主要有：两条左肺静脉合成一干注入左心房，右肺有3条肺静脉分别开口于左心房。

结构和功能特点　肺循环与体循环相比，在结构、功能上有如下特点：①肺动脉的管壁较薄，仅为主动脉管壁的1/3，其分支较粗而短，且全部位于胸腔内，因此肺动脉的可扩张性较大，血流阻力也很小。右心室的每分输出量与左心室的基本相同，但肺动脉血压远较主动脉为低。正常人仰卧时，肺动脉收缩压约3.2kPa，舒张压约1.2kPa。作为肺循环动力器官右心室的解剖结构也与肺循环的血管相适应，其心肌厚度仅为左心室的1/3，但其曲率半径较大，所以，尽管其收缩产生的压力要比左心室收缩产生的压力小得多，但由于较大的曲率半径，心肌纤维同等程度的收缩可排出较多的血液，因此右心室能以较低的压力维持较高的输出量。但另一方面，右心室对压力增高的耐受性则较差，因此任何引起肺动脉高压的因素(如慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张症、慢性肺弥漫性纤维化等)都可加重右心室负担，引起右心室肥厚扩张(肺源性心脏病)，最终导致右心衰竭。②由于肺循环压力低，可扩张性庄大，且正常情况下肺毛细血管呈间歇性开放，即部分毛细血管处于关闭状态，所以肺循环的血容量变化很大。一般情况下，肺循环的血容量仅为体循环的9%，即450ml左右。在剧烈运动时，肺循环的血量可增至休息时的4—5倍，而其压力仍在允许范围内。另一方面，当机体缺血时，肺循环可释放约250ml的血液以补偿体循环的血液不足。此外，肺循环血容量易受体位的影响，仰卧时肺血容量较直立时大，从而降低了肺活量，这是心衰病人发生夜间阵发性呼吸困难的机制之一。③肺循环的主要功能是实现气体交换，由于肺泡毛细血管基膜与肺泡上皮的基膜几乎是贴在一起的，所以呼吸膜很薄，其厚度仅0.4—1μm，因此肺泡气体交换的速度相当迅速。血液一般从肺动脉经肺毛细血管流过的时间约0.75s，而气体交换在0.3s即可完成，故有较大的贮备。在身体其他部位，实现物质交换要通过组织液，组织液的产生取决于毛细血管壁两侧的液体静水压和胶体渗透压的差。由于肺循环属低压系统，肺泡毛细血管内的压力仅为1.3kPa(10mmHg)，远小于血浆胶体渗透压，所以肺组织间隙内没有组织液形成。在某些病理情况下，如左心衰竭时，因肺静脉压力升高，肺循环毛细血管压也随之升高，使液体积聚在肺组织间隙或肺泡中，形成肺水肿。

脑循环

脑由颈内动脉及椎动脉供血，它们进入颅内后，在脑基底部形成动脉环(Willis loop)，其分支分布于脑的各部分，脑毛细血管生成的组织液与脑实质进行物质交换；一部分毛细血管形成脉络丛，伸入到脑室内，并分泌脑脊液，与脑组织之间进行物质交换。脑毛细血管血液经静脉或脑脊液进入脑表面静脉窦，最后汇入颈内静脉。也有通过颅骨上的吻合支，经颈外静脉汇入体循环。上述动脉、毛细血管及静脉构成脑循环(cerebral circulation)。

动脉　以顶枕裂为界，大脑半球前2/3及部分间脑由颈内动脉供血；大脑半球后1/3及部分间脑、脑干和小脑由椎-基底动脉供血。供应大脑半球的动脉可分为皮质支和中央支，皮质支进入软膜后先吻合成网，然后从吻合网上发出细小分支，垂直进入皮质，短支分布于皮质，长支可伸至皮质下髓质。中央支常起自动脉主干的近侧端，以近垂直的形式穿入脑实质，供应基底核、内囊、间脑等。皮质支和中央支常不吻合，功能上可称为"终动脉"。脑的动脉虽属肌型动脉，但管壁甚薄，内膜由一层内皮细胞和内弹性膜组成，内弹性膜较厚，缓冲了管腔动脉血对管壁的冲击，肉眼几乎看不到脑动脉的搏动，从而使脑免受搏动性震动而影响脑功能。中膜由10—12层平滑肌组成。外膜很薄，只有

一些疏松的弹性纤维，没有外弹性膜，脑实质内的动脉支则完全没有外膜。

颈内动脉经颞骨岩部的颈动脉管入颅，穿过硬膜外层，在海绵窦内前行，至前床突内侧弯曲向上，并穿过硬膜内层和蛛网膜进入蛛网膜下腔。一般将颈内动脉在海绵窦内的一段，连同其弯曲的部分称为虹吸部，是脑动脉硬化的好发部位。颈内动脉至脑有以下分支：①后交通动脉。②脉络从前动脉，经大脑脚与海马沟之间，其中中央分支分布到尾状核尾、豆状核后部及内囊后部的腹侧面，此动脉在蛛网膜下腔行程长、口径细，极易发生栓塞，可出现对侧偏身感觉障碍，偏盲及对侧偏瘫。③大脑前动脉。④大脑中动脉，为颈内动脉的直接延续，向外侧横过前穿质，进入大脑外侧沟，贴附岛叶表面行向后上方，以角回动脉而终止，其中央支（纹状体外侧动脉）在前穿质附近以直角发出，常为4—6支，供应尾状核头的一部分和体、壳核中部、苍白球外侧段，以及内囊前部、膝部和后部的背侧，还供应外囊和屏状核。这些分支中以靠最外侧、经过壳核外侧至内囊的最长的一支在动脉硬化基础上极易出血，称为出血动脉。

椎动脉自锁骨下动脉发出后，向上穿经第6—1颈椎横突孔，绕寰椎侧块，经枕骨大孔入颅，在延髓脑桥沟附近，左右椎动脉合并为基底动脉，并沿脑桥基底沟上行至脑桥上缘，分成左、右大脑后动脉两个终支。椎－基底动脉除发支至脊髓及其被膜和耳蜗外，至脑的分支还有：①小脑下后动脉。②小脑下前动脉。③脑桥动脉。④小脑上动脉。⑤大脑后动脉，为基底动脉的终末支，于脚间池内行向外侧，环绕大脑脚行向背侧面，越海马回钩，行于海马裂。然后向后，在胼胝体压部的后方进入距状裂，分成顶枕动脉和距状裂动脉两个终末支。大脑后动脉的皮质支供应颞叶下面，枕叶内侧面和楔前叶后1/3以后的皮质。中央支经后穿质穿入，供应丘脑大部及膝状体等。

脑底动脉环 动脉环由左、右颈内动脉、大脑前动脉、后交通动脉和大脑后动脉及单一的前交通动脉吻合而成。它位于脚间池内，围绕视交叉、漏斗、灰结节、乳头体和后穿质。脑底动脉环发育不良或异常者并不少见，以一侧后交通动脉管径＜1mm或缺如、前交通动脉管径＜1mm或缺如，以及大脑后动脉起源于颈内动脉等为多，除脑底动脉环吻合外，脑动脉的皮质支与脑膜动脉之间，颅内动脉与颅外动脉之间也存在吻合。脑血管阻塞后能否导致梗死形成，其大小及形态取决于受阻血管的类型及吻合支多少。大动脉：脑底动脉环可提供十分充分的吻合支；中动脉：大脑前动脉、中脑动脉和终末支之间仅有部分吻合，仍可耐受严重的动脉性阻塞，完全阻塞则导致脑梗死；小动脉：如豆纹动脉、皮质穿支等吻合支少或缺如，一旦发生阻塞，可引起脑梗死。

血－脑屏障 脑循环的毛细血管与神经元之间，存在着一种特殊的物质交换系统，即血－脑屏障（blood-brain barrier，BBB），它选择性地让某些物质通过，从而保证了神经元正常活动所需的微环境的稳定。血－脑屏障由脑内毛细血管内皮细胞及其间的紧密连接、基膜及神经胶质细胞的突起组成。它主要是取决于脑毛细血管内皮与其他部位毛细血管内皮的结构特点不同，它的内皮细胞没有窗孔，缺少收缩性蛋白微丝和吞饮泡，且具有特殊的酶系统，内皮细胞之间有紧密连接，这些结构特点使大分子物质难以通过。此外，血液与脑脊液之间也存在屏障，即血－脑脊液屏障，由毛细血管内皮、基膜和脉络丛上皮组成。由于脉络丛上的毛细血管内皮细胞是有窗孔的，物质容易通过内皮扩散，而脉络丛上皮细胞在顶端互相紧密相连形成闭锁堤，能限制某些物质自由通过，因此，脉络膜上皮对血－脑脊液屏障起决定作用。又因中枢神经系统无淋巴组织和淋巴管，一般情况下，不制造抗体和淋巴细胞，因此脑和脊髓组织中的免疫活性细胞，都是从周围血液运来的。关于胎儿和新生儿是否有血－脑屏障的问题，尚未完全解决。但多数认为新生儿的血－脑屏障尚未发育完全，功能效率也低，如新生儿黄疸时，胆红素能从血液进入脑组织，产生核黄疸。

静脉 脑的静脉多与动脉伴行，分浅、深两组，两组之间存在吻合支，但与一般体静脉不同；其管壁缺少肌肉和弹性纤维，因而薄而无弹性，腔内缺乏瓣膜，仅在脑静脉注入硬脑膜窦处有瓣膜，起改变血流方向的作用。

硬脑膜静脉窦是位于两层硬膜间的静脉通道，窦内衬以内皮，但无瓣膜，管壁本身无平滑肌，亦无外膜，故无收缩能力，因此静脉窦损伤时出血较多，易形成颅内血肿。主要的静脉窦有：①上矢状窦，位于大脑镰的附着缘内，其横断面呈三角形，前方起于盲孔，向后进入窦汇，窦的侧壁上有蛛网膜粒及大脑上静脉的开口。②下矢状窦，位于大脑镰的游离缘，小而短，向后流入直窦。③直窦，位于大脑镰附着于小脑幕处，接受大脑静脉与下矢状窦，向后经窦汇通向横窦。④横窦，是最粗的硬脑膜静脉窦，位于小脑幕后缘内，向前移行为乙状窦。⑤乙状窦，位于乙状窦沟内，终于颈内静脉上球，向下移行为颈内静脉，导出所有颅内静脉血。⑥窦汇，由上矢状窦和直窦汇合而成左、右横窦，由窦汇分出。⑦海绵窦，位于蝶鞍两侧，窦内有纤维小梁交织成网，收集许多属支，并与颅外静脉有广泛交通，向前借眼静脉与面静脉交通，经卵圆孔静脉与翼丛相连，向后借岩上窦、岩下窦汇于横窦及乙状窦。海绵窦的外侧壁与颞叶相邻，外侧壁内自上而下，有动眼神经、滑车神经和眼神经通过，海绵窦内有颈内动脉和展神经通过。海绵窦外下壁与半月神经节和上颌神经相邻，临床上，十分重视海绵窦这种复杂的局部结构关系。

脑血流量及其测定 脑组织的新陈代谢率甚高，其代谢耗能几乎全部赖以血液的氧供，故脑血流量亦较多。安静状态下，成人脑血流量平均为50—55ml/100g·min，或750ml/min(成人脑约重1 500g)。脑重量为体重的2%，其血流量却占心输出量的15%左右。安静状态下，脑组织耗氧量为3—3.5ml/100g·min，占全身氧耗量的20%，脑的某一部分活动增强时，局部血流量也增多。脑缺血5s，即可导致昏迷；缺血4—5min后，脑功能一般不能恢复到正常状态。脑血流的测定方法有多种，经典的是按Fick原理：测定单位时间内，被脑组织摄取的某物质的量(Q_x)除以该物质在脑动脉和脑静脉血液中的浓度差，即$[A_x]-[V_x]$。

$$脑血流量(CBF)=\frac{Q_x}{[A_x]-[V_x]}$$

近年来，常用核素^{133}Xe。^{133}Xe能在脑组织局部显示，故还可测得各局部的血流量。一般将一定量的^{133}Xe溶于生理盐水，由颈动脉注人，同时记录脑各局部^{133}Xe的放射量，从而计算各局部的脑血流量。

脑血流量的调节 脑位于颅腔内，颅腔的容积是固定的，颅腔被脑实质、血管和脑脊液所充满，三者容积的总和较恒定，所以脑血管的舒缩受一定的限制。脑血流量的改变，主要依赖于血管的自动调节，以改变血流阻力为主要方式。总之，脑血流量的变化较其他器官小。影响脑血管舒缩活动，最重要的因素是脑组织局部的化学环境。脑的血流量与脑代谢率密切相关，代谢产物中CO_2和H^+是强扩血管因素，能降低血流阻力，增加血流量；O_2的减少也能引起脑血流量增多。脑血流量增多可排除过多的CO_2和H^+，或改善O_2的摄取，又使脑血流量恢复到缺氧前原来的水平。结果保持了脑血流量的相对恒定，有利于神经元的正常生理活动。脑血流量受颈内动脉压，即颈内动脉灌注压的影响，当该动脉压升高时，脑血流量相应增多，降低时，脑血流量减少。然而，脑血流量的自动调节效应往往大于颈内动脉血压对脑血流量的影响，当颈内动脉压变动在8.0—16.2kPa(60—140mmHg)的范围时，脑血流量仍能保持恒定，当平均动脉压低于8.0kPa时，脑血流量将下降，导致脑功能障碍；反之，平均动脉压超过16.2kPa时，该调节机制已不能维持血流量的稳定，此时，毛细血管压升高，管壁受过度牵张，血管内液体成分过多地渗出血管外，造成脑水肿。脑血管受交感缩血管纤维的支配，但神经因素对脑血管活动的调节作用甚小。另外，颅内压或静脉压发生变化时，也可引起脑血流量的改变。颅内压升高时，导致脑血管受压；血管内压升高，尤其是颅内静脉系统压力升高，导致颈内动脉与颈静脉之间的压力差减小，降低了脑的有效灌注压；同时，脑血管受压导致血管容量减少，脑血流量减少，当颅内压升高至4.41kPa(45cm H_2O)以上时，脑血流量明显减少，可出现脑缺血反应，引起体循环血压上升，增加脑血管的灌注压，对脑缺血起代偿作用。静脉压的改变，亦会引起脑血流的改变，例如当人由下蹲位迅速站起时，由于重力作用，使血液移向下肢，而头部的动脉压降低，脑血流量遂减少，但同时头部静脉压也相应降低，颅内压也降低，脑血管阻力减小，使脑血流量减少的情况得以缓解；相反，在快速下蹲时，则会出现相反的变化，脑血流量也会有暂时性的改变。

冠脉循环

冠脉循环(coronary circulation)是指心脏冠状血管间的血液循环。

冠状动脉解剖及其供血区 心脏冠状动脉有左冠状动脉(LCA)及右冠状动脉(RCA)两条主要动脉，它们直接起始于主动脉根部的主动脉窦内开口处。

左冠状动脉 左冠状动脉主干起始于主动脉左后主动脉窦内，其开口直径约0.4—0.5cm，行走于肺动脉根左侧和左心耳间，沿前纵沟向下、向前，长约0.5—1.0cm不等，内径为0.3—0.4cm。至左心耳下缘分为前室间支及旋支(或称回旋支)。前室间支与旋支一般互呈直角，或变动于30°—180°。有时在两支之间分出一较大的对角支，使左冠状动脉主干延续为呈三叉形的三个分支。

(1) 前室间支：是左冠状动脉主干的直接延长，沿前纵沟向前、向下，绕经心尖右侧，多数到达后间隔再向上、向后，止于心脏后面，最远者可达5cm。前室间支在前纵沟沿途发出许多分支，供应左、右心室及室间隔。本支又可分为：①斜角支(又称对角支、正中支)，通常为一较大分支，与前室间支呈锐角分出，供应左室前壁及前乳头肌，有时此分支粗大而长，供应左室前壁的大部(约60%)，此时旋支往往不发育，由右冠状动脉沿右室冠状沟伸延至左室后壁(右优势型)。斜角支、旋支和前室间支供应左室前壁，在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者，3支间形成的侧支吻合对病变心脏的血供起重要作用。②室间隔支(穿隔支)，为8—12根不等，近端较粗(以第2、3支为尤)，远端较细，系前室间支呈锐角或直角分出之分支。它们互相平行，穿入室间隔的前2/3，并于此和右冠状动脉的室间隔支形成许多吻合，其直径为400μm左右，是供应前间隔的主要动脉。③右室前支，较细小，上方的一支至肺动脉圆锥，与右冠状动脉发出的动脉圆锥支相吻合，构成Vieussens环。

(2) 旋支：起始于左冠状动脉主干处，与主干略呈直角，并沿冠状沟向左、向后行进，绕过左室钝缘，到达心脏膈面。在行进过程中发出多根分支，分布于左室侧壁、后壁及其乳头肌。旋支的变异较大，有的终止于左室钝缘，有的沿钝缘而下供应左心室侧壁，又可分

为：①左室前支，与旋支呈锐角分支，指向左室钝缘，与前室间支发出的斜角支一起分布于左室前壁上部。②钝缘支，为分支中最大的一支，沿钝缘下行走向心尖，支配左室侧壁及乳头肌。③左室后支，该支变异较多，分布于左室后壁的左上部，范围较广。④后室间支，是旋支的直接延长，在后纵沟内下行到达心尖，多见于左优势型心脏。此外，约有7%病例（左优势型）的旋支越过心脏膈交叉点、在发出后室间支的同时分出一小支动脉供应房室结（房室结支）。

右冠状动脉 开口于主动脉的右前主动脉窦上部，内径约0.4～0.5cm，起初行进于肺动脉周围脂肪组织内，向右、向后，然后，沿冠状沟绕心脏锐缘到达后纵沟，作为后室间支下行直抵心尖。右冠状动脉除分布于右室外，还分布至左室后壁，其范围视右冠状动脉与旋支的发育程度而定。右冠状动脉的分支为：①动脉圆锥支，为右冠状动脉发出的第一个分支，分布于动脉圆锥，也可直接由主动脉的前窦发出成为副冠状动脉。②右前支，该支较短呈近直角分出，其起始呈向上凸的弓形走行。③锐缘支，较右前支为粗大，起于右室胸肋面沿锐缘下行，走向心尖。④右室后支，一般较小，但有时可形成一较大的分支，起点近锐缘，斜向内下走后纵沟。⑤后室间支，95%后室间支由右冠状动脉发出，通常较细，沿心中静脉的一侧下行，除发出一些小支分布于邻近左、右室后壁外，还向深部发出室间隔支，分布于室间隔后1/3，与前室间支的室间隔支相互吻合。⑥房室结支，绝大多数为右冠状动脉的分支，约占93%。但当旋支到达交叉点时（后纵沟与冠状沟相接部），则由旋支发出，约占7%。房室结支在交叉点附近，由右冠状动脉呈"U"形弯曲，从其顶端发出，走向肌层深部，分布于房室结。在均衡型动脉分布类型的心脏，房室结由左、右冠状动脉发出分支共同支配。

右冠状动脉分支主要供应右室前、后壁，室间隔后1/3，以及邻近的左室后壁。由于右心室肌壁较薄，侧支丰富，心室内压又较低，故单独右冠状动脉闭塞时较少发生心肌梗死。即使发生，病变多位于右室后壁，其范围视右冠状动脉与旋支相对优势程度而异，由于人类冠状动脉以右优势型多见，故此时常并发后间隔、左室后壁梗死。又因房室结支多起源于右冠状动脉，故可并发不同程度的传导阻滞。

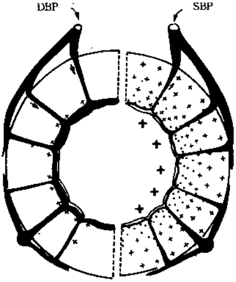
冠状动脉心房支 可分为前、中、后三组，它们一般十分细小。

窦房结支 由右冠状动脉（约55%）或旋支（45%）的起始部发出，经左房或右房内侧，向后向上环绕上腔静脉口周围，分布于窦房结。

冠状动脉的分布类型 人类心脏冠状动脉分布类型和心肌梗死的部位、范围有密切关系。Spalteholz等根据心脏膈面左、右冠状动脉分布的情况，将冠状动脉分布类型分为以下三型，此三型在人群中的分布如下：以右冠状动脉达到钝缘者，称为右优势型（5.0%—7.0%）；右冠状动脉分布超过后纵沟，而未达到钝缘者内均衡型（80%）；整个左心室、室间隔及部分右心室后壁均由旋支支配者，为左优势型（10%）。右优势型是以旋支不发育为特点。此时，旋支或细小不伸延至右室后壁，或终止于钝缘前不形成钝缘支。右冠状动脉在分出后室间支后，分出若干分支支配左室后壁，因此，整个右室和左室后壁、左室后乳头肌均由右冠状动脉供血。左优势型，整个左心室、室间隔全部及部分右室后壁均由旋支、前室间支支配，旋支行进于后纵沟内构成后室间支，并分出分支到达右室后壁。均衡型，冠状动脉的三条主要分支均匀发育，左冠状动脉支配整个左心室，包括室间隔的前2/3和乳头肌，右冠状动脉支配右心室和室间隔的后1/3。冠状动脉的分布类型除上述三型外，在此基础上还可分成若干亚型。中国人的资料与部分国外资料比较后提出按左、右室膈面，主要由哪一支冠状动脉支所支配为标准，而分为四型：Ⅰ型，左室膈面主要由左冠状动脉分布；Ⅱ型，左室膈面主要由右冠状动脉分布；Ⅲ型，左室膈面由左、右冠状动脉均等分布；Ⅳ型，右室膈面由左冠状动脉分布。此外，还发现中国人冠状动脉分布类型以Ⅱ、Ⅲ型最多，各占39.4%（相当于右优势型）及37.2%（均衡型），Ⅳ型只占6.2%，故而提示中国人心脏右冠状动脉在膈面的分布远较左冠状动脉为广。

心壁冠状动脉形态特点和心肌血流跨壁性变化 由于心脏不停地舒缩，心腔内压及肌壁压力随心动周期出现周期性变化，因此心室特别是左心室的血供，必须在不断克服冠状动脉支阻力的同时还要克服肌壁张力和心腔内压形成的阻力。这些阻力在心脏不同部位，随心动周期变化出现不同的变化，为适应这一特殊的要求，心壁内冠状动脉有其特有的形态基础和代谢基础，构成了左室肌壁冠脉血流所特有的模式。又因左、右心室在解剖结构及生理功能上有显著差别，目前有关这方面的研究仍以反映左心室的特性为主。由于左心室肌壁受收缩期肌层张力的挤压，心室内层血管的充盈主要在舒张期得到灌注，为间歇性灌注。外层心肌比心脏舒缩影响相对为小，故整个心动周期均能得到灌注，为连续性灌注。从力学原理出发，理想的冠脉血流供血应满足两个要求：①从心脏外层到内层深部尽可能短的距离。②具备比较粗大口径的血管，提供较多的血管床和血容量，尽可能地减少心缩后期从室壁内层返流的血量。根据Estes、Farrer-Brown等人研究结果表明，冠状动脉从心外膜下多呈直角分支进入肌壁，并在左室壁内可分两种类型：其一是由外膜下血管迅速分出短而较细的分支状小动脉，到达左心室肌壁的外2/3，称为分支型或A型血管。另一类则口径较粗大，走行长，从外膜呈直角直接深入心肌内层包括

乳头肌,口径为 50—500μm 且穿行过程中甚少分支,称为直进型或 B 型血管,略呈向心性走行直达心内膜下,和内膜下血管相吻合,形成强大的心内膜下血管丛。支配室间隔的冠状动脉支则略呈直角,由外膜下穿入间隔,呈周壁性走向,分出小分支到达心内膜下,以上的观察结果为阐明左室肌壁内冠脉血流特有的模式提供了形态学基础(见图)。



左心室壁血管时相性血流

右侧:收缩早期心内膜下深部血管承受最大的压力梯度,小"+"示压力 左侧:舒张期心壁内层血管及内膜下血管丛迅速扩张、充盈,SBP 收缩期血压,DBP 舒张期血压

近 20 年来,对左心室冠脉血流的跨壁性变化进行了大量实验研究和临床观察,用放射性铷及碘安替比林(Iodoantipyrine)、^{131}I 示踪研究结果表明:左心室壁内、外层血流量是相近似的。选择性地降低左冠状动脉压力,可在实验动物身上引起心内膜下缺血;开始时,为侧支血管扩张所代偿,一旦扩张达到最大限度,内膜下血流呈压力依赖,即取决于舒张期的时间和局部的驱动压力。Buckberg 提出当心内膜下血流呈压力依赖时,其血量取决于舒张期主动脉压与左室压之差和舒张期时间——舒张期压力时间指数(distolic pressure time index, DPTI),如以左室收缩期主动脉压和时间——收缩期压力时间指数(systolic pressure time index, SPTI)反映左心室做功,则可将 DPTI/SPTI 看做为左室血量供与需之比,Buckberg 又用每克内层血流量与每克外层血流量之比估计内膜下缺血程度。在动物实验中,当 DPTI/SPTI 比值下降为"1"时,还不出现内膜下缺血,下降至 0.7 以下,血流比值与 DPTI/SPTI 迅速呈直线下降,至此,Buckberg 利用 DPTI/SPTI 的变动为对冠心病患者心内膜下缺血的发生机制进行研究提供了有力的理论和实验依据,目前,对各种心脏疾病(瓣膜病、心肌病、各种心律失常、心肌缺血等)时 DPTI/SPTI 变动的研究已推广到临床进行观察和验证。

冠状动脉吻合支 从种系演变角度,冠状动脉血供是经过长期进化逐渐完善起来的。正常情况下,吻合支并不具有生理功能,仅仅在疾病时才显露其重要作用。正常时,心房即有浅层吻合支出现于房室沟、心尖、左右心室的下壁,以及右室前壁,也见于主动脉及肺动脉的滋养动脉和心房间隔之间。病理情况下,这些潜在的血管扩张、曲屈,直径可达 1mm。心肌深层的沟通支主要有两种:①前室间支与室间隔后部间,动脉与动脉间有无数直径 20—200μm 的沟通支,出现于室间隔中部。冠心病时,上述血管发生扩张,直到被阻塞动脉灌注区的远端,在冠状动脉造影时被清楚地显示出来。②左心室内膜下血管丛的吻合支,在冠状动脉造影时不易被显示。用良好的灌注术可在尸体心脏中得以显现。这一血管丛位于左室内层心内膜下深部,由与肉柱结构相一致的小动脉血管网构成,并与上述直进型血管相沟通。在心脏疾病如冠心病时,血管丛高度扩张,或局限性扩大(见于 1—2 支冠状动脉主干支被阻塞时),或呈普遍性扩张(多个主干支均被阻塞)。此时,血管口径可达 500—1000μm 不等。这种普遍性的深层血管丛的扩张起到了改善局部心肌缺血、减轻心肌损伤的作用。右心室不同于左心室,类似的内膜下血管丛只在右室发生肥厚时,才可能出现。冠状动脉阻塞后,扩张的吻合支对限制梗死面积的重要性在病理临床及实验研究中均已被确认。在限制急性心肌梗死范围的所有因素中瞬间成立的侧支血供最为重要,它取决于吻合支的存在以及供给这些吻合支主要动脉管腔的畅通程度。在冠状动脉吻合支进行代偿性扩张中,血流动力学因素要比因缺血引起的代谢性生化因素(如腺苷等)来得重要。代谢因素虽能引起动脉阻塞后的早期扩张,但作用不大,因为这种扩张不可能导致血管周径作近 30 倍的增长,如此大量吻合血管横截面增长只有赖于血流动力学因素的长期作用。高度狭窄的冠状动脉使缺血区动脉阻塞的远端与邻近动脉间形成一明显压差,使局部供血动脉、吻合支本身以及接受血管的分支都发生明显的扩张,以致难以区别扩张的血管何者位于缺血区,何者位于非缺血区。多数研究者均认为冠状动脉内腔狭窄达 90%时,对吻合支的开放具有最强的"刺激"作用。但扩张的侧支毕竟不能代替原有直而短的动脉所提供的全部血供,因此,侧支血管的代偿性扩张,对缺血局部在一定程度上起作用,充其量只能满足心肌静止时或轻度体力活动时代谢之所需。

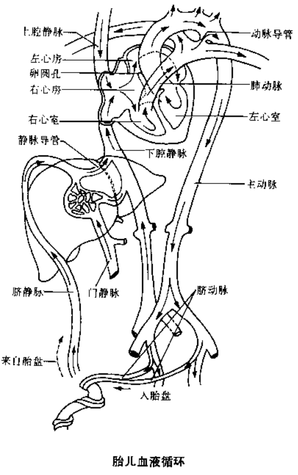
冠状动脉的神经调节 冠状动脉受迷走神经和交感神经支配,迷走神经纤维在冠状动脉中分布甚少,迷走神经兴奋引起冠状动脉舒张。电流刺激迷走神经,冠脉血流量并无明显改变,这是因为迷走神经兴奋时,

心脏活动减弱，心肌耗氧量减少，抵消了迷走神经对冠脉的直接舒张功能。刺激交感神经时，心脏活动增强，代谢功能增强，冠脉舒张血流量增多，如使用肾上素能β受体拮抗剂，将交感神经对心肌的正性变时变力作用阻断后，可观察到刺激交感神经时对冠脉的直接作用。冠脉血管平滑肌上的α受体被刺激后可引起冠脉收缩，β受体则引起舒张。一般情况下缩血管作用稍占优势，但交感神经兴奋对冠脉的直接收缩作用，又与通过代谢产物引起的舒血管作用相拮抗，如肾上腺素和去甲肾上腺素，通过增强心肌代谢活动和耗氧量，使冠脉血流量增加，也可直接作用于冠脉肾上腺素能受体，引起冠脉舒缩。甲状腺素分泌增多时，心肌代谢水平提高，耗氧量增加，冠脉发生舒张，血流量增加。大剂量的加压素使冠脉收缩，血流量减少、血管紧张素Ⅱ也能使冠脉收缩，血流量减少。冠状动脉的动力性狭窄可由许多因素诱发，导致冠脉痉挛和血栓形成。研究资料表明，冠状动脉发生粥样硬化时，狭窄的冠脉节段仍保留可收缩的平滑肌细胞，偏位性的冠脉狭窄即使占到70%，仍有足够的可塑性，尸检材料证明，冠脉狭窄部容易发生血栓形成（粥样斑块表面内膜损伤、斑块下毛细血管破裂、出血，冠脉痉挛等）。在含有1.26mmol/L Ca^{2+}培养液中，各种缩血管物质均可诱发人的离体的正常和硬化的冠状动脉收缩，提示人冠脉利用细胞内、外Ca^{2+}，通过激素受体途径进行收缩，而粥样斑块并不改变上述收缩反应，却能使局部平滑肌细胞敏感性增高，如对组胺呈超敏反应。因此，近代观点认为，冠脉痉挛可引起内膜损伤，诱发血栓形成；硬化的斑块并不影响冠脉的舒缩功能；内膜损伤使PGI_2生成障碍，TXB_2释放增加，又促使冠脉进一步发生痉挛，两者并不矛盾，而是互为因果，这在冠心病的发病机制中起重要作用。

胎儿血液循环

胎儿血液循环(fetus blood circulation)与出生的人体血液循环不同，主要是由于出生前肺不能进行呼吸功能，胎儿心血管系统在解剖结构上为适应这个特点，血液主要经胎盘进行物质交换，极少通过肺。

循环途径 胎儿和母体血液循环间不直接相通，在胎盘内以绒毛上皮和毛细血管壁相隔，两者之间不断进行物质交换。含有丰富氧（血氧饱和度约80%）和营养物质的血液，自胎盘进入脐静脉。脐静脉血入肝后，约一半流经肝血窦，另一半经静脉导管进入下腔静脉。血液的分流由静脉导管起始处的括约肌调节，括约肌松弛时，流经静脉导管的血流量多，收缩时，较多的血液进入门静脉及肝血窦。下腔静脉除汇集由静脉导管来的脐静脉血及肝静脉血外，还含来自下肢、盆腔和腹腔的静脉血，血氧饱和度约67%。下腔静脉血进入右心房后，受第二隔下缘的引导，大部分血液经卵圆孔进入左心房，小部分与来自上腔静脉及冠状窦的血液混合后进入右心室。进入左心房的血液与来自肺静脉少量血液混合后进入左心室，由左心室输出的血液大部分经主动脉弓的三个大分支，供应头、颈和上肢，其血氧饱和度约62%，使头颈和上肢获得较多的氧。部分血液流入降主动脉。右心室血液进入肺动脉，由于胎儿的肺处于不张状态，只有不足10%的血液入肺，大部分血液经动脉导管进入降主动脉，其血氧饱和度约58%，血液除少量供应躯干、盆、腹腔和下肢外，大部分经脐动脉流回胎盘，与母体血液进行物质交换（见图）。



胎儿血液循环

由于流经胎儿体内的血液，都是动、静脉混合血，故氧饱和度比出生后动脉血氧饱和度低。

出生后血液循环的改变 胎儿娩出后，随着脐带的结扎，胎盘循环终止，右心房不再接受脐静脉的血液，右心房压力下降。由于新生儿呼吸的建立，肺循环压力下降，右心室血经肺动脉入肺，从肺泡中获得氧气，排出二氧化碳。血液经肺静脉流入左心房，使左房压力升高，并高于右房，使卵圆孔在生后几分钟内即贴近，卵圆孔的第一隔膜贴附于第二隔，以后逐渐粘合封闭。卵圆孔的完全封闭，在生后一年左右完成，一般不超过三年。肺动脉压的降低和主动脉压的升高，使肺动脉经动脉导管进入主动脉的血液减少，最后停止，由

于动脉导管壁平滑肌收缩，导致动脉导管功能性闭锁，在生后1—2周内，动脉导管还可间歇性开放，后因内膜逐渐增生，使管腔变窄，约6—8周时动脉导管完全封闭，形成动脉韧带。动脉导管的闭锁还与肺在初次充气时，释放的缓激肽有关，它促使动脉导管平滑肌收缩。结扎脐静脉中断胎盘循环后，在缓激肽作用下，脐动脉收缩，其远侧段内膜增生，管腔逐渐闭锁，形成脐外侧韧带，近侧段成为膀胱上动脉。脐静脉闭锁后成为肝圆韧带，其管腔尚未完全消失，成年后可容导管插入，进入门静脉，此途径为造影剂或化疗药物注入门静脉送至肝内提供了可能性，静脉导管退化闭锁后形成静脉韧带。胎儿出生后心血管系统尚未完成其改建，而要经过幼儿时期逐渐改建完善，在发育过程中，某一阶段出现停滞或异常，将产生各种类型的先天性心血管畸形。

微循环

微循环(microcirculation)包括血液与淋巴微循环，一般微循环，是指口径在100μm以下的微动脉与微静脉，肉眼不易看清的毛细血管之间的血液循环。但用特殊方法，可在活体于某些薄膜透明的部分进行观察。微循环是体内各脏器的最小功能单位里的血液循环。其基本功能是向全身各脏器、组织运送养料，排出代谢产物，并调节组织间液与血管内液的平衡。

微循环的组成及构型 微循环满布于全身各脏器和组织，由于各脏器组织功能不同，全身各处微循环的结构与组成也不相同，典型的微循环结构包括以下血管：

(1) 微动脉(arteriole)：是小动脉的末梢分支，它有完整的平滑肌层，收缩能力较强，它与小动脉一起决定了血管的外周阻力。因此它的功能状态(舒缩)对整个微循环血流的影响很大。它既受交感神经支配，又受体液性调节的影响。微动脉继续延伸形成后微动脉(meta-arteriole)，其平滑肌变得薄而稀疏，但仍有收缩能力。

(2) 毛细血管前括约肌：是后微动脉分支的起始部分，即后微动脉与毛细血管的接头处，由平滑肌，组成毛细血管前括约肌(precapillary sphincter)，仍有收缩能力。毛细血管前括约肌是控制血流进入毛细血管网(或称真毛细血管)的"闸门"，其舒缩主要受体液性因素调节，以及组织代谢产物如CO_2及乳酸等的影响。

(3) 毛细血管：是微循环中的主要血管，由单层内皮细胞组成，无平滑肌，它完全受体液性因素的调节，受毛细血管前后微血管功能状态影响。一般来说其扩张或挛缩是被动的，但是也有人认为毛细血管自身具有一定收缩能力(见"毛细血管"条)。

(4) 微静脉(venule)：管壁薄，除内皮细胞外，尚有少量胶原纤维，它是微循环血液的"流出道"，容量较大，近小静脉处的微静脉有平滑肌结构，有人称其为毛细血管后微静脉。

各脏器组织微循环的结构及组成虽有上述共性，但体内各处微血管的构型又不完全一样。常见的微血管构型有下列几种：①襻形：此种微血管构型，正常时呈"发夹"形，整个微血管襻即为毛细血管，它由口径较细的动脉臂(或输入支)襻顶和口径较粗的静脉臂(或输出支)组成。如手指甲皱微血管襻。②网形：可由微血管交叉呈网，也可由微血管不断分支而呈"网状"的微血窦，前者常见于眼球结膜等组织，后者在肝脏等脏器中见到。球结膜的网状微血管可由各种微血管交叉而成，一般来说，微动脉与微静脉(平行)相伴而行，活体观察时发现，微动脉色较淡红，轻微反光，走向比微静脉直，不断发出分支，血流离开此血管流向小分支；微静脉色较红，无反光，走向有轻微扭曲，各小分支的血流不断汇向微静脉。相伴而行的微动脉与微静脉中血流方向正好相反。大脑和肺表面微血管也有类似的构型。肝、骨髓等处的微血管构型则呈网状微血管窦。③球形：肾小球毛细血管球丛即为典型的球形的微血管构型，肾小球是由入球动脉分支形成肾小球毛细血管，然后再汇成出球小动脉(见"肾小球"条)。④树枝形：常在主干微血管的基础上发出分支形成毛细血管网，如肠系膜，舌尖菌状乳头等处皆有此种微血管构型，其特点是只要主干微血管血流通畅，毛细血管网上如有局部病变，容易通过侧支(网状循环)代偿，一旦主干受损，整个网状微血管血供发生严重障碍。

微循环的通路 微血流的通路随各处微循环构型不同而各有特点，常见类型见图1：

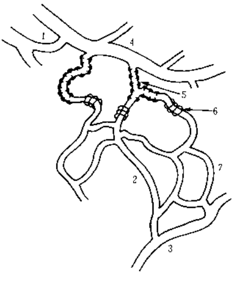


图1 微循环组成

1. 动静脉短路 2. 直捷通路 3. 微静脉 4. 微动脉 5. 后微动脉 6. 毛细血管前括约肌 7. 真毛细血管

一般来说大多数组织和脏器中微循环血流的通道，大致有三条：

(1) 微动脉→后微动脉→直捷通路→微静脉：直捷通路实际上是微动脉的直接延续，在结构上，平滑肌逐渐消失，所以与毛细血管相同，但它直接与微静脉相通，是一条"直路"。在正常安静状态下，微循环大部分血流走这一条路，其特点是：流量大，流速快，血流与组织间物质交换少。此通路在肌肉中较多见，当局部血流增加时，通过该路血流量显著增加，可减轻毛细血管网的负担，增加回心血量，调节微循环血量。此通路主要靠微动脉、后微动脉调节血流。

(2) 微动脉→后微动脉→毛细血管前括约肌→真毛细血管网→微静脉：这是一条迂回曲折的"小路"，微循环血流流经此路时的特点是：流量较小，流速较慢，血流与组织间的物质交换较充分。调节这条通路血流的主要是毛细血管前括约肌。当其开放时，红细胞可成行地混悬在血浆中通过毛细血管，自压力较高的动脉端流向压力较低的静脉端。这是微循环中较完整的一条通路。

(3) 微动脉→动－静脉短路→微静脉或小静脉：这是一条"短路"，仅在身体某些部位存在(如手指、脚趾、胃、肠系膜、肾、肺等)，平时并不经常开放，但在病理情况下(如休克时)，大部分微循环血流可经此路回心脏(绕过毛细血管)，因此有人称它为微循环的非营养性通路。此外，在某些部位(如皮肤)，它的存在还有利于机体散热过程的调节。

微循环的调节 有以下三方面。

全身调节 微血管既受各种全身性因素影响，又受局部调节，尤以后者更为重要。微血流是决定各组织、脏器微循环血液灌流好坏的主要因素，后者的正常又是保证脏器功能正常的必要前提。微循环血流量的调节受体内许多因素的影响，一般来说，脏器微循环血液灌流量与心功能和血容量呈正比，而与血管阻力成反比。所以改变心功能、血容量、血管阻力三因素时即能调节和影响脏器微循环的血液灌流。

微循环血管中微动脉受交感神经纤维支配，且受延髓血管运动中枢控制，其余微血管的平滑肌张力主要是由血中血管活性物质控制，体内局部产生的物质(如细胞坏死分解产物等)大多具有使毛细血管扩张的作用；全身性物质(如儿茶酚胺等)，大多有收缩作用。正常情况下，由于全身性血管收缩物质的浓度保持相对恒定，所以微循环血管的收缩与扩张主要是由局部的体液性物质通过反馈作用调节。

局部调节 在调节微循环血流中局部调节十分重要，它可分局部的反馈调节与微血管本身调节两种。

(1) 局部的反馈调节：主要通过微血管周围的代谢产物、肥大细胞产生的组胺、缓激肽等物质之产生与激活调节微血流，具体机制总结如图2。

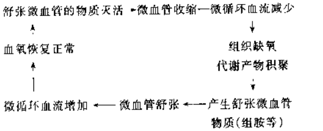


图2 微循环的反馈调节

(2) 微血管本身的调节：毛细血管的开放或关闭可以调节局部血流量。据估计，正常人全身大约有20%—25%的毛细血管开放，而且开放和关闭的毛细血管可以交替。毛细血管内皮细胞的胞质可向血管腔伸出形成舌状突起，贮蓄和积聚血流而且加大微血流阻力，从而调节微血流。微血管运动现象(vasomotion)是指微血管自动发生节律性收缩和舒张交替现象，又称微血管自律运动，在眼球结膜及甲皱微血管中常可见到。主要表现为血流速度和血管口径的变化。微血管可通过这种自发的微血管运动现象调节局部血流，此种现象常受情绪、针刺、盐水注射影响，疾病时也常出现异常。此外，动－静脉短路的开放也可调节微循环血流。动－静脉短路在足趾的甲皱，胃、肠系膜等处较常见。动－静脉短路短时间开放是机体调节微循环血流量及回心血量的一种代偿保护机制，但如长时间大量开放，则会引起微循环灌流的明显减少，缺血、缺氧所致损伤随之形成。

组织液的生成 组织液是血浆通过毛细血管壁滤过形成的。液体通过毛细血管壁移动的方向取决于4个因素，即毛细血管血压、组织液静水压、血浆胶体渗透压和组织液胶体渗透压。其中毛细管血压和组织液胶体渗透压是促使液体由毛细血管内向血管外滤过的力量；而血浆胶体渗透压和组织液静水压则是将液体从毛细血管外重吸收入血管内的力量。滤过的力量和重吸收力量之差称为有效滤过压(effective filtration pressure, EFP)，可用下式表示：

生成组织液的有效滤过压＝(毛细管血压＋组织液胶体渗透压)－(血浆胶体渗透压＋组织液静水压)

此值为正则有滤过，此值为负即液体被重吸收。人的毛细血管压在毛细血管动脉端平均约4kPa，在静脉端平均约1.6kPa，血液胶体渗透压一般约3.3kPa，组织液的静水压和胶体渗透压较难直接测量，一般假设分别为1.3和2.0kPa。由此可计算出在毛细血管动脉端 $EFP=(4.0+2.0)-(3.3+1.3)=1.4kPa$；其静脉端 $EFP=(1.6+2.0)-(3.3+1.3)=-1.0kPa$，因此总的来说，在毛细血管动脉端滤出液体，约90%在静脉端被重吸收回血液，另有少量组织液进入淋巴管形成淋巴液。须注意有效滤过压在毛细血管从动脉端到静脉端是逐渐变化的，液体的滤过和重吸收的过程也是逐渐移行的。

微循环障碍

微循环障碍(microcirculatory disturbance)是发生在微循环水平的血管和血流的形态异常和功能紊乱，常导致组织血液灌流明显减少，引起一系列缺血和缺氧性病变，严重时可造成多脏器功能不全或衰竭。微循环障碍常发生于创伤、炎症、水肿、休克、肿瘤、变态反应、组织器官移植的排斥反应等过程，以及有关的疾病中。

分类 其类型有：①低灌流状态：主要指重要脏器、组织中的微循环血液灌流无法满足该局部维持正常代谢和功能的需要，因缺血缺氧或因淤血缺氧导致周围组织细胞的功能障碍，甚至死亡。②再灌流损伤：主要指脏器、组织的微循环血流阻断后，复流时，除原先低灌流(或无灌流)造成的细胞损伤外，还可有再灌流而造成新的损伤，目前不少学者认为再灌流损伤可能与自由基引起细胞膜的脂质过氧化作用有关。③无复流现象：经治疗，阻断微血流的因素去除后，微循环血液灌流得以恢复，但在某些情况下，原先的微循环缺血区内并无血液复流发生，这大多是因继发的内皮细胞肿胀导致微血管管腔的闭塞与狭窄所致，此变化称无复流现象，对缺血缺氧性损伤起了叠加与延迟的作用。

引起微循环障碍的病因 如细菌、病毒、理化因素以及缺血缺氧、酸中毒等病因的继发变化均可对微血管壁发生作用，使其直接或间接受到损害。此时最早出现的反应可以是血管内皮细胞的肿胀和分离，严重时内皮细胞可形成"疱疹"样突起，甚至发生内皮细胞脱落，造成微血管管腔的狭窄和微血流的各种障碍。上述病变使微血管壁完整性及伸展性受到严重破坏，并导致微血管的延长、弯曲、局部扩张形成微血管瘤。这些病变又可进一步使血流变慢，淤滞加重，并在病变局部形成病理性的微小血池。此处最易发生血小板、白细胞或红细胞的聚集，并使微血流"淤泥"化，促成局部或全身性弥漫性血管内凝血。此外，微血管壁内皮细胞的坏死脱落，内皮细胞下胶原的暴露，血浆与胶原接触等，都能促进局部或全身性弥慢性血管内凝血的发生。在产生上述变化的同时，组胺、5-羟色胺、缓激肽的作用以及局部酸中毒、渗透压增高等因素均可直接或间接地使毛细血管壁上相邻的两个内皮细胞间的紧密连接处的裂隙扩大，使通透性明显升高。毛细血管基底膜的破坏，更加重了通透性升高的程度。此外，微血管扩张、微血流淤滞也是促进或加剧微血管通透性升高的因素。微血管通透性升高以毛细血管静脉端和微静脉最为显著。微血管通透性升高的结果必然是血液中的液体部分向微血管外大量地渗出，从而可导致有效循环血量减少和血液浓缩，进一步加重微血管障碍。

近年来，有人将具备上述微血管功能和形态异常变化的疾病，统称为微血管病(micropathy)。微循环障碍发病的环节主要包括微血管、微血流和微血管周围的障碍。

微血管功能和形态的异常 正常时微血管对各种刺激的反应十分敏感，常先收缩后舒张。微循环障碍时此种血管舒张反应比通常更为明显和持久。微动脉和小静脉均受交感神经控制。微动脉、毛细血管前括约肌及部分微静脉又受体液因素的调节(见"微循环"条)。毛细血管前括约肌由于其平滑肌结构外面的结缔组织较少，直接暴露于体液环境中，因此对体液因素(如儿茶酚胺、组胺等)的作用更为敏感，反应也较强。在应激反应、休克等情况下，由于交感-肾上腺系统的兴奋，毛细血管前括约肌和微动脉常发生频繁或持久的痉挛，影响毛细血管网中的血液灌流，甚至使微血管网完全塌陷，引起局部组织的缺血缺氧。毛细血管前括约肌强烈痉挛引起的微动脉压力升高或β受体刺激均可导致微循环中动-静脉短路的开放。这条非营养性通道的开放可使相应的毛细血管网分布的区域缺少氧和营养物质的供应。如果肺组织中有大量动-静脉短路持久开放，则可使肺静脉血氧含量降低，进而降低全身微循环血液灌流的有效性。微静脉或小静脉平滑肌的强烈痉挛可引起毛细血管后阻力的增加，导致微循环的血液回流障碍，形成毛细血管淤血和缺氧。微血管的舒张可单独发生，也可发生在收缩之后，尤其是在炎症、变态反应时。缺氧等引起的酸中毒可使微血管平滑肌(特别是毛细血管前括约肌及微动脉)对儿茶酚胺的反应性减弱；组胺、激肽等体液性因子的产生，也可引起体内大部分微血管舒张。微血管持续舒张的结果是局部微循环血液灌流量减少，微循环发生淤血，组织细胞缺氧和酸中毒加重。毛细血管内外的跨壁压力也可影响微血管平滑肌的舒缩状态。毛细血管血流增多和跨壁压力升高均可直接刺激微动脉和毛细血管前括约肌使之收缩，其结果是这些部位的微血管口径缩小，毛细血管内压降低，反之，毛细血管血流减少和跨壁压力降低，可使部分微血管舒张，导致毛细血管内压升高。微血管产生自发的节律性口径缩小和扩张的交替现象称为(微)血管运动，并常伴有节律性血流加快或减慢，以及周期性的压力波动。微血管运动现象可被麻醉、交感神经阻断剂和发热所抑制，又可在出血、紧张、针刺等应激情况下和高血压、糖尿病等某些疾病时加剧。因此，一般认为微血管运动现象可以作为反映体内微血管功能状态的一个指标，它的异常变化常反映微血管神经体液调节的紊乱。

微血流紊乱 微循环障碍时常表现微血管血流缓慢、停滞或微小血栓形成等异常现象。其发生除了与病因、全身情况、毛细血管前括约肌的痉挛有关外，还

特别与血细胞粘附微血管内皮细胞以及血细胞的聚集有关。因此，在活体观察中，微血流缓慢时，常伴有血细胞聚集，血流形态从正常的线状、带状变为粒状、絮状。在微循环障碍时，血小板与内皮细胞间的粘附发生最早，而且对很多病理过程的发展具有重要意义。例如，休克早期肺循环中的血小板与微血管内皮间的粘附、同种异体肾移植发生排异反应时肾微血管中血小板与微血管内皮间的粘附等，均可引起相应脏器微循环血液灌流障碍和功能障碍。血小板与微血管内皮细胞间发生粘附，与内皮细胞损伤后基底膜及胶原的暴露有关。这是因为在构成胶原的肽链中，存在一个具有活性的多肽，该处是血小板粘附的活性部位。此外，血小板表面的糖蛋白1(GPI)对血小板粘附也十分重要，这是因为GPI是血小板连接血浆中Ⅷ－vWF(凝血因子Ⅷ的一个成分，全名 von Willebrand 因子)因子的连接点，该因子的另一端粘附于内皮下的微纤维，所以它在血小板粘附过程中起"架桥"作用。近年来的研究还指出，纤连蛋白在血小板粘附于内皮下组织中可能也起类似的作用。血小板粘附后立即发生释放和聚集反应，此时血小板膜上 GPⅡb、Ⅲa 与纤维蛋白原结合，纤维蛋白原又通过与 Ca^{2+} 的连接，在血小板之间搭桥，从而导致血小板聚集的形成，后者吸引更多的血小板和其他血细胞。与此同时，红细胞也发生聚集。正常时红细胞与血管内皮表面均带负电荷，据测定，正常人血浆中红细胞的表面电荷为 16.4×10^{-5} 静电单位。由于电荷间的相互排斥，红细胞就得以维持均匀的混悬状态。微循环障碍时(如休克)，血流缓慢，血液浓缩，血浆纤维蛋白原或球蛋白浓度增高等可促进红细胞聚集。电子显微镜观察证明，微循环障碍时聚集的部分红细胞表面粗糙，覆盖着一层由某些球蛋白(如 α_2、γ 等球蛋白)组成的薄膜。因而红细胞表面电荷减少。在一个中度的失血性休克中，红细胞表面的带电可比失血性休克发生前减少25%，因而此种红细胞特别容易引起聚集。此外，微血流中白细胞的改变也与红细胞类似，当微血流缓慢时，微静脉中常可见到白细胞贴壁(微静脉管壁)翻滚、粘附或游出的现象，这种贴壁粘附的白细胞，减小了微静脉的口径，进一步加大毛细血管后阻力，从而加重毛细血管的淤血。在毛细血管中，当血流缓慢时，微血管中病变引起的肿胀白细胞，由于其体积较大，弹塑性较差，完全或不完全地堵塞毛细血管的血流通道，因而影响微循环的血液灌流。如上述变化同时发生，就可形成由红细胞、白细胞、血小板和纤维蛋白组成的白色混合血栓，这些现象在组织损伤，特别是微血管内皮细胞损伤、微血管舒张和血流缓慢的区域较易见到。

在休克时发生的急性微循环障碍中，还可出现一种仅有血浆通过微血管而红细胞被撇除在外的所谓撇流现象。主要发生在单位时间内通过微血管的血流量减少的情况下。此时部分微血管，特别是毛细血管中无红细胞通过，然而，可见有血小板悬浮在血浆中流动，表明微血管仍能继续为组织运输营养物质和运走代谢产物。

近年来，从血液流变学的角度对微血流进行的研究发现，红细胞所具有的变形性对于维持正常微血流的流态是十分重要的，因为红细胞的变形可以减少它在毛细血管中向前流动的阻力，并使红细胞能在口径比其直径更小的毛细血管内通过，从而保证微循环的正常血液灌流。但是在某些疾病中，红细胞丧失了正常的双凹盘状外形(例如镰形红细胞贫血等)，血红蛋白失去了正常的弹粘性(如血红蛋白病)，或者由于缺氧、酸中毒等因素使红细胞膜的代谢发生障碍；红细胞膜上积聚的收缩蛋白质等结合物过多的情况下，红细胞丧失其变形性而变得"僵硬"，无法顺利通过毛细血管，影响了微循环的正常血液灌流，可造成严重的微循环障碍。

微血管周围的病变 微血管通透性升高，可导致不同程度的渗出。渗出轻微时，对微血管外形可无影响，仅在活体观察时见到血管内血栓轮廓模糊。渗出严重时可在微血管管壁弹性降低，血管延长、弯曲，形成微血管瘤等基础上，发生管壁破坏和出血。渗出进一步加重时又可反过来压迫微血管壁，加重微血管障碍。微血管持续痉挛所致的组织缺氧使微血管外的肥大细胞发生脱颗粒反应，它所释放的组胺等血管活性物质能引起微血管壁通透性升高。脑微血管的阻塞或严重痉挛所致的缺氧，可使脑微血管周围的星状胶质细胞肿胀，因而压迫微血管，使其管腔狭窄。这些变化均可由微血管外部影响微血管和微血流，加重微血管障碍。微血管周围的病变引起的最终结果导致细胞的代谢、功能障碍。

微循环障碍时上述病理变化是相互影响、互为因果的。

休克

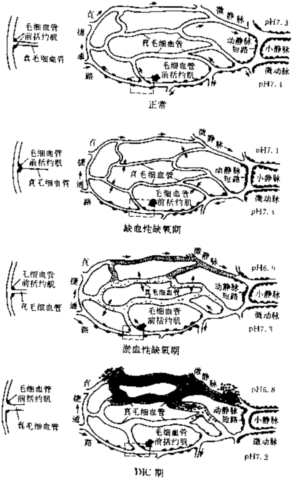
休克是 shock 的译音，指人体受各种强烈有害因素作用后，产生的以循环障碍为特征的全身性病理生理过程，此时微循环血液灌流不足，导致重要脏器缺血、缺氧，细胞代谢紊乱和功能障碍。休克的典型临床表现有：血压下降，心率加快，脉搏细速，皮肤湿冷、苍白或紫绀，尿量减少等。少数病人血压下降、肢端稍红，尿量不减。

分类 引起休克的病因很多，分类也较复杂。目前以病因分类最常用，分为失血性(低血容量)休克、创伤性休克(包括烧伤)、感染性休克、心源性休克、过敏性休克、神经源性休克等。根据休克发展的过程和病情轻重，又可分为代偿性休克(早期、轻度)和失代偿性

休克(中后期、重度),重者即为不可逆(或难治性)休克。在心源性休克中,可按血液动力学的变化,分为低动力型(低心输出量、高血管阻力)与高动力型(高心输出量、低血管阻力)两种。

发病机制 不同类型的休克,均可通过以下共同的始动环节,引起休克:①血容量减少。②心泵功能障碍。③微血管容积的改变。休克发病的“共同途径”是微循环障碍。

在典型的休克中,微循环障碍的发生发展,大致经历三个阶段:①休克初期(微循环缺血缺氧期):此时由于病因的直接作用,体内交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺增加。动物实验资料证明,此期外周血中肾上腺素及去甲肾上腺素的浓度,可分别升高 50 倍与 10 倍,同时由于血容量减少、缺氧或内毒素作用,体内肾素-血管紧张素系统动员,血小板被激活导致血管紧张素、血栓素(T_xA_2)明显增加。儿茶酚胺、血管紧张素、T_xA_2 都是血管收缩物质,导致平滑肌丰富的微血管(微动脉、微静脉)强烈痉挛,微动脉强烈收缩导致微循环(毛细血管)缺血、缺氧。此时由于毛细血管内静水压下降,组织间液压相对较高,故体液从组织间向毛细血管转移,以补充血容量的不足,从而发挥代偿作用。②休克期(微循环淤血缺氧期):交感-肾上腺髓质系统长期兴奋,缺血缺氧持续加重,使微循环的局部代谢产物积聚,其中如肥大细胞激活,释放组胺,肠道细菌内毒素入血,腺苷类物质和酸性代谢产物在局部积聚等,均使微血管从痉挛转入扩张,由于此时微静脉对酸性环境的耐受力较强,微动脉及毛细血管前括约肌扩张,而微静脉仍维持痉挛,因而产生微循环淤血、缺氧,同时微血管通透性明显升高。微循环淤血使毛细血管静水压升高,组织间液压相对较低,大量血液成分从毛细血管渗出进入组织间液,体内有效循环血量进一步减少,血液浓缩,粘度升高。③休克晚期(微循环衰竭期):由于持续的微循环淤血,微循环中血液浓缩、血液粘度增高、血流缓慢、血小板和红细胞聚集成团,加以此时由缺氧、酸中毒或病因直接造成的微血管内皮细胞的损伤,均可促进弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)形成。一旦休克并发 DIC,则病情急转直下。引起 DIC 的主要机制有:①毛细血管扩张、血液浓缩、粘度增高、血流缓慢以及血液“淤泥”(sludge)形成。②血管内皮细胞损伤启动内凝系统。③组织损伤、坏死释放出的组织因子,血细胞破坏后释放出的促凝物质等,均可激活凝血系统。DIC 导致微血管广泛阻塞,进一步减少微循环血液灌注及回心血量。DIC 时,凝血因子的消耗及抗凝物质出现,导致严重出血,使有效循环血量进一步减少。此时形成的血细胞微聚物、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product,FDP)等均对网状内皮系统起封闭作用,使来自肠道的内毒素和其他有害的大分子物质不易被清除。休克时微循环变化如图所示。



休克各期微循环变化示意图

休克时的全身代谢紊乱 ①酸中毒:以糖酵解产物乳酸堆积所致的代谢性酸中毒最常见(见“酸碱平衡”条)。严重的酸中毒可使血管内皮细胞受损,促进 DIC 的发展。此外还可促进和加重高血钾。②血糖变化:由于休克时儿茶酚胺与肾上腺皮质激素均大量增加,刺激胰高血糖素分泌,导致糖原分解加强,糖异生作用加速,加上组织低灌流状态下糖利用减弱,造成血糖升高,以保证大脑等重要器官有充分的能量来源。当休克进一步发展,由于糖原耗尽,糖异生能力下降,出现严重的低血糖。③蛋白质和脂肪分解增强:血中氨基酸、游离脂肪酸和酮体增多,肝功能不佳时,还可出现血氨升高。

休克时的细胞代谢障碍 近年来,实验及临床研究表明,休克时出现的许多细胞代谢障碍,对休克的发生发展具有重要意义:①细胞膜功能障碍:休克时,由于酸中毒、能量供应障碍以及自由基增多等,均可直接损伤细胞膜的磷脂,或使膜上结构蛋白、功能性蛋白灭活,膜上的各种离子泵,特别是钠泵功能障碍,全身或局部 pH 值降低,血中溶酶体酶增多均使细胞膜通透性升高,从而出现离子的转移;细胞内 Na^+ 升高、K^+ 降

低，导致细胞水肿，进一步引起细胞死亡。②线粒体功能障碍：休克早期，线粒体膜发生肿胀、Ca^{2+}运转能力下降，在缺血严重的器官尤为明显。线粒体损伤时，氧化磷酸化障碍导致糖酵解增强，乳酸堆积。③溶酶体功能障碍：由于溶酶体膜通透性升高，膜完整性破坏，致使溶酶体酶释出，血中溶酶体酶如组织蛋白酶、β葡萄糖醛酸酶和酸性磷酸酶均增多，并导致细胞的自溶过程，促进血小板聚集，促使微血管壁和细胞膜通透性升高。血中溶酶体酶浓度升高，又是引起多器官功能衰竭的原因之一。

根据近年来的大量实验研究资料表明，休克时，由于细胞缺氧和(或)内毒素对线粒体功能的抑制作用，导致体内清除自由基机制的紊乱，致使自由基产生增多，从而使膜结构功能紊乱，进一步使细胞发生变性、坏死。目前对自由基的损伤作用已受到广泛重视。正常时，体内产生的少量活性氧自由基，不断被机体内在的自由基清除剂(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶以及谷胱甘肽过氧化物酶等)清除，从而保护细胞免受损伤。休克时由于缺氧，ATP不能形成，而ADP、AMP分解产生的次黄嘌呤又不能经黄嘌呤氧化酶催化而氧化为黄嘌呤及尿酸。这是由于缺血时，黄嘌呤氧化酶在催化次黄嘌呤氧化时可产生大量氧自由基。感染及炎症时，炎区中性粒细胞及巨噬细胞被活化的补体所激活，使其质膜中的NADPH氧化酶，催化细胞内的NADPH氧化，同时释放超氧离子O_2^-等氧自由基。休克时，一方面由于上述自由基清除剂酶类产生减少，另一方面自由基产生过多，过多的氧自由基"攻击"细胞膜多不饱和脂肪酸，形成脂质过氧化物，脂质过氧化物不但引起膜磷脂各成分之间比例改变，使膜结构功能紊乱，通透性增加，并使膜上的蛋白质分子发生变化，导致腺苷酸环化酶、Na^+，K^+－ATP酶等丧失活性，从而引起细胞的损伤及坏死。

休克时多脏器功能衰竭的病理变化 休克时，微循环障碍的最终结果是重要脏器微循环灌流明显减少，导致多脏器功能衰竭，由于各重要脏器灌流减少，及其出现的先后和程度不完全一致，其病理变化在发生发展上也各有特点：

(1) 肾：是休克早期作用的靶器官，如不及时治疗，可导致急性肾功能衰竭，其发生机制为：①肾血管强烈痉挛收缩，导致肾血流、肾小球滤过率急剧降低。主要是由于交感－肾上腺髓质系统兴奋，肾素－血管紧张素－醛固酮系统动员的结果，引起肾血流的重新分配，肾血流量明显减少。②肾毛细血管内微血栓形成，常见于休克晚期，微血栓形成导致肾小管坏死和管腔阻塞，原尿返流，肾间质压力升高。

(2) 肺：休克时肺内发生的形态功能代谢变化统称为"休克肺"，以肺水肿、淤血、肺不张透明膜形成为特点。休克肺的发生与肺微血管收缩、DIC、肺微循环栓塞以及毛细血管－肺泡膜受损有关，还与血小板和(或)白细胞的微聚物(来自输入时久的血库血液)滞留于肺毛细血管内有关，后者可释出自由基、溶酶体酶、血栓烷等物质，引起微血管的进一步痉挛、内皮细胞损伤。此外，肺的非呼吸功能障碍(防御功能及代谢功能受损)，在休克肺发生发展过程中也起重要作用。

(3) 心：休克时常伴有心功能障碍，早期主要是微血管功能紊乱所致，至中、后期出现泵衰竭，其主要机制有：①血压下降，特别是舒张压明显下降，造成冠状动脉血供减少。②缺血缺氧、乳酸堆积以及高血钾症能直接抑制心肌收缩。③内毒素等对心肌的损伤与抑制。④心脏微血管发生DIC，加重局部心肌缺血、坏死。⑤心肌抑制因子(MDF)的产生。MDF是一种多肽，主要从缺血内脏，如胰腺中的溶酶体破裂，释放出大量蛋白水解酶，使组织及血浆蛋白分解后形成MDF。MDF能抑制心肌纤维收缩，使阻力血管收缩，并抑制网状内皮系统功能。近年来，研究资料表明，休克时内源性鸦片样物质，如内啡肽等明显增加，内啡肽对心血管系统有抑制作用，使动脉血压降低，心率减慢。用鸦片样物质受体阻断剂纳洛酮防治休克，可取得一定效果。

(4) 脑：由于脑血管具有自我调节功能，休克早期脑功能障碍轻微，休克中、后期脑微循环进一步发生障碍引起缺氧，脑微血管周围星形胶质细胞肿胀，压迫微血管，阻断了微循环血流，又因微血管内皮细胞肿胀，内皮细胞脱落，加重了微血流受阻，除缺血、缺氧外还与局部代谢产物堆积有关。实验研究表明，大量补液及时"冲洗"脑组织，使局部代谢产物被稀释或冲走，可以增加脑细胞对缺氧的耐受力。

(5) 胃肠道和肝脏：正常胃肠道粘膜具有屏障功能。肝脏又有吞噬和解毒功能，休克时，上述功能削弱，严重时可出现中毒性肠麻痹，肠粘膜下微血管中可出现DIC，粘膜上皮发生缺血性坏死、出血。肝门静脉系统受交感神经支配，以α受体占优势。休克时，交感神经兴奋，门静脉收缩，肝血流明显减少，如合并DIC，则病变更为严重，直接影响肝功能。肝功能受损时，乳酸的糖异生障碍，加重体内乳酸堆积，此时，肠道细菌极易入血，在休克晚期常导致败血症或内毒素血症。

(6) 网状内皮系统：休克时网状内皮系统功能明显受抑制，它与肝功能障碍有关，此时肝脏解毒，吞噬功能负荷加重，甚至可使网状内皮系统处于"封闭"或"阻滞"状态。近年来的研究表明，休克时血浆纤连蛋白(fibronectin，Fn)减少，与网状内皮系统功能抑制有关。血浆Fn是一种主要的非特异性免疫调理素，可介导、促进网状内皮系统细胞(包括肺的巨噬细胞)等对血源性非细菌性颗粒的吞噬作用。由于休克时上述颗粒产生过多(组织碎屑、蛋白微丝、胶原崩解片段、非细

菌性微聚物等),在吞噬过程中消耗了大量血浆 Fn,其次,由于休克导致蛋白水解酶增多,使 Fn 降解过程加速,再加上肝脏、内皮系统细胞功能障碍,使 Fn 合成减少,最后导致休克时血浆 Fn 总量下降。

充血

局部组织、器官的血管扩张,含血量增多,称为充血(hyperemia)。按不同的发生机制,可分成动脉性充血和静脉性充血两类。

动脉性充血 微动脉扩张,流入局部组织、器官的动脉血液增加,致使局部含血量增多,称为动脉性充血,简称充血,它由动脉扩张所致,又称为主动性充血或溢性充血,此种充血发生快且易于消逝,是一种急性充血。动脉性充血可以是生理性的(功能性充血),也可是病理性的。动脉性充血可因血管收缩神经紧张性减弱或麻痹和(或)血管舒张神经兴奋所致。由前者引起的充血称为麻痹性充血,由后者引起的充血称为兴奋性充血,以后者较为常见。生理性充血的发生主要是血管运动神经的调节作用或局部理化环境改变的结果,多见于某些器官代谢活动增强时,亦可见于情绪激动时,前者如妊娠的子宫充血,饭后胃肠道充血,运动时骨骼肌充血等;后者如发怒和害羞时的面颊部充血。血流量增大有利于营养物质和氧的供应。

病理情况下,各种机械的、物理的、化学的及生物性的刺激,均可直接作用于血管运动神经。此外,体液因素(炎症灶内的血管活性物质,如组胺,激肽类物质)对动脉性充血的发生也有重要作用。常见的病理性动脉充血有以下几种:①炎症性充血,炎症早期由于神经轴突反射,在后期由于炎症灶内产生的血管活性物质(包括血管活性胺类、激肽类以及前列腺素)的作用,微动脉及毛细血管扩张,血流量增多,血流加快。随着炎症的发展,炎灶内的动脉性充血可发展成静脉性充血以及血流停滞。②侧支性充血,在局部缺血组织的周围,吻合支动脉开放扩张而发生的充血称为侧支性充血,它可因局部组织缺血,缺氧,代谢不全产物堆积刺激血管运动神经所致。侧支性充血具有代偿功能,可不同程度地改善局部组织的血液供应。例如在一般情况下肺动脉的某一分支阻塞引起局部缺血时,其附近的支气管动脉可发生扩张充血,使局部血供得到恢复,防止肺梗死的发生。③缺血后性充血,长期受到外界压力的动脉,由于缺血,其管壁的紧张性和弹性丧失,当压力突然解除,该处动脉即迅速扩张充血,例如迅速大量抽吸腹水或摘出腹部巨大肿瘤时,由于腹腔内压力骤降,腹腔内动脉可高度充血,甚至可反射性引起脑缺血,导致病人的昏厥和虚脱。迅速解除止血带也可引起局部缺血后充血。④填空性充血,拔火罐使局部皮肤外界压力降低,该处皮肤血管扩张充血即为填空性充血,它和缺血性充血的发生机制相同,但在充血前并无局部贫血状态。

动脉性充血的形态特征 微动脉与毛细血管扩张,充满红细胞。由于动脉血含氧量较高,充血的组织或器官呈鲜红色,体积增大,代谢旺盛,局部温度也有所增高,例如体表炎症区域出现红、肿、热等体征。充血的组织器官功能有所增强,如腺体和粘膜的分泌增多,皮肤动脉性充血时压之褪色,据此可与皮肤出血鉴别。动脉性充血在活体时易于观察,由于濒死期的动脉痉挛和血液重新分配,可使动脉性充血完全消失而不能在尸检中被查见。

动脉充血的生理意义 动脉性充血对增强局部血液循环,促进物质代谢,增强局部功能有着积极的意义,拔火罐和热敷因此能发挥一定的治疗作用,侧支性充血还可使缺血局部免于坏死,具有代偿作用,因此在多数情况下,动脉性充血对机体有利。然而,严重的脑充血可引起头晕和头痛,管壁已有病变的动脉发生充血,则可引起出血。

静脉性充血(淤血) 因静脉回流受阻,血液淤积于小静脉和毛细血管内,引起局部组织含血量增多,称为静脉性充血简称淤血,详见“淤血”条。

淤血

淤血即静脉性充血(venous hyperemia),因静脉回流受阻,血液淤积于小静脉和毛细血管内,引起局部组织含血量增多。

淤血由静脉回流受阻所致,又称被动性充血或阻性充血。淤血均为病理性,根据淤血发生的速度可分为急性淤血和慢性淤血(如肺急性淤血、水肿和慢性肺淤血)。按淤血累及的范围可将淤血分为全身性和局限性两类,其中以全身性慢性淤血最常见,也最重要。

原因 有以下几种:①静脉受压使管腔变狭窄或闭塞,静脉回流受阻,如绷带包扎过紧,肿瘤压迫局部静脉引起相应部位淤血;妊娠子宫压迫髂静脉引起下肢淤血水肿;肝硬化时肝内门静脉分支受压,引起门静脉高压导致脾及胃肠道淤血等。②静脉腔内阻塞,如静脉腔内血栓形成、栓塞、静脉内膜炎引起内膜增生,均可引起管腔阻塞,当其侧支亦受累时,静脉回流才发生障碍,引起相应回流区域的淤血。③静脉神经调节麻痹,见于烧伤和冻伤。以上几种原因引起局限性淤血。④心、肺疾病引起右心功能不全时,导致全身静脉回流障碍,发生肝、脾、肾、胃肠道等各种器官的慢性淤血。此种淤血见于各种原因引起的右心衰竭。此外,高血压病、冠状动脉疾患和风湿性心瓣膜病(如二尖瓣病变),常可引起肺淤血、肺动脉高压,继而导致右心衰竭和全身性慢性淤血。

形态特征 淤血的形态特征是小静脉和毛细血管扩张，充满红细胞。由于静脉血氧分压低，还原血红蛋白较多，淤血组织呈暗红色或紫红色，在甲床、口唇和皮肤等处还可呈紫蓝色(即紫绀，当血液中还原血红蛋白达到或超过50g/L时，即可出现紫绀)。淤血的组织器官体积呈不同程度增大，包膜紧张，切开脏器，可有较多暗红色血液流出。淤血的器官代谢低下，功能降低。如淤血发生在体表，还有局部温度下降。

影响 淤血对机体的影响取决于静脉回流受阻发生的速度、程度、淤血的部位和淤血持续的时间等因素。一般的静脉都有丰富的吻合支，静脉回流受阻逐渐加重时，血液可经吻合支回流，局部淤血可因此减轻，甚至不发生淤血。但持续存在的严重淤血可引起下列后果：①由于长期淤血缺氧，组织内氧化不全代谢产物的堆积，可导致实质细胞发生萎缩、变性，甚至坏死。②间质纤维组织增生。由于实质细胞萎缩坏死，组织内原有网状纤维可以塌陷、融合，胶原纤维增生，导致器官质地变硬。③组织水肿或浆膜腔积液。由于静脉压升高，氧化不全代谢产物的堆积，引起血管基膜变性，内皮细胞间隙增大，导致血管壁通透性增高，血浆进入组织间隙，形成组织水肿；进入浆膜腔，形成浆膜腔积液。此种液体中蛋白质含量低，细胞数目少，称为漏出液，如慢性充血性心力衰竭时下肢水肿，以及心包腔、胸腔和腹腔积液。④出血。严重的淤血缺血缺氧，使血管壁通透性明显升高，红细胞可从血管内漏出，进入组织，引起淤血性出血，在皮肤粘膜可形成淤点或淤斑。

出血

血液自心血管系统外逸，称为出血(hemorrhage, bleeding)。出血可以是生理过程如月经来潮，但大部分出血是病理性的。

类型 按不同的分类方法，出血可分成：①据出血的来源分成动脉出血和静脉出血。②按出血的部位分成外出血和内出血。血液流出体外者为外出血，如鼻出血也称为鼻衄；上消化道出血而吐出者称为呕血；血红素经胃酸作用形成羟高铁血红素呈柏油状物随粪便排出的称为黑粪；肠道出血呈鲜红色经肛门排出称为便血；肺出血而咳出者称为咯血；泌尿系统出血随尿排出称为血尿；子宫大量出血称为血崩等。血液流入体腔或组织者为内出血，如胸腔积血或血胸、腹腔积血或血腹、心包积血以及肺出血、脑出血等。③按出血的形态表现，在皮肤、粘膜、浆膜发生的毛细血管出血而呈针尖大小者称为淤点；形成较大的出血斑称为淤斑；大而密集的瘀点呈紫红色者称为紫癜；围绕毛细血管发生的组织内小出血呈环状称为环状出血；组织中局限性出血，直径大于1cm，呈三维空间扩展者为血肿。④按照出血发生的机制，出血可分为破裂性出血和漏出性出血两种。

破裂性出血 因心脏或血管壁的破裂而发生的出血。此时心血管系统的完整性受到明显破坏。引起破裂性出血的原因主要有：①机械性损伤如刀伤、枪伤等。②血管壁受其附近病变的侵蚀引起出血，如胃溃疡的消化性侵蚀作用累及粘膜下层血管；结核病的炎症过程破坏结核性空洞壁的血管；肿瘤侵蚀周围组织血管；脑软化坏死过程累及附近血管。如果机体未能通过修复性内膜纤维化，以加强血管壁或通过血栓形成将血管封闭，这种由外向内对血管壁的侵蚀破坏终将引起大出血。③心脏或血管壁的病变，如急性心肌梗死，梅毒性主动脉炎对动脉中膜的破坏，动脉粥样硬化引起的动脉硬化性主动脉瘤，或因异常血管增生或血管壁先天异常如蔓状血管瘤。以上各种病理过程使心血管内压与心血管壁强度之间发生矛盾，以致引起破裂性出血。

漏出性出血 多发生在毛细血管和细静脉，其血管的完整性在光学显微镜下无明显改变，但在电镜下可发现血管内皮间隙变大。因此这种出血是由组织学上不明显的微小血管壁的损坏引起的，由于这种出血表现为弥漫性，大多呈点状或小斑块状的出血，在临床上又称为"渗血"。引起漏出性出血的原因有：①血管壁的损害或缺陷：这是最常见的原因。严重感染(如鼠疫、炭疽、脑膜炎球菌性败血症、钩端螺旋体病、流行性出血热、斑疹伤寒等)时，病原体或毒素作用于血管引起出血；变态反应(如链球菌感染后)可引起血管过敏性损害；某些毒物(如蛇毒、一氧化碳、苯、磷等)可直接损害血管壁；淤血和窒息造成血管壁缺氧等。上述各种原因均引起血管壁通透性增高，引起出血。此外，维生素C缺乏可引起内皮细胞间粘合质中透明质酸合成障碍和血管基膜发生改变而引起出血。②血小板数量与功能的改变：血小板数量减少见于特发性血小板减少性紫癜、脾功能亢进、再生障碍性贫血和白血病。血小板功能改变见于血小板无力症、血小板第三因子和血小板收缩蛋白释放减少，从而影响了血液凝固。尿毒症引起血小板的破坏和功能障碍可导致出血。③凝血功能障碍：各种凝血因子的缺乏，造成凝血功能障碍，导致出血。先天性凝血机制障碍较为少见，多为隐性或不完全隐性遗传病，且为单一凝血因子缺乏，如血友病、血管性假血友病及其他各种凝血因子合成不足与合成功能异常等，这些疾病的患者可因轻微受伤而出血。获得性凝血机制障碍常有多种凝血因子的缺乏，如维生素K缺乏可引起凝血酶原因子Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ的缺乏；肝脏疾病如重症肝炎、肝硬化可引起除因子Ⅷ以外的多种凝血因子及纤维蛋白原合成障碍。凝血因子消耗过多见于消耗性凝血病。此外，巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤患者血中大量异常球蛋白吸附于纤维

蛋白原,阻止凝血酶对纤维蛋白原的水解作用。

影响 出血对机体的影响取决于出血的量、速度和部位。少量组织内出血可被吞噬细胞消除,不留痕迹。较大组织内出血灶则不能完全被吸收,被吞噬细胞吞噬的红细胞中的血色素被分解为含铁血黄素或橙色血质,它们可以被吸收运走而消失,亦可留在组织中,提示陈旧性出血。不能吸收的凝血块可被纤维包裹,机化而形成疤痕。大量快速出血超过全身血量1/3时可引起血压下降,以至发生出血性休克,甚至死亡。若急性出血的出血量不大时,可通过机体的代偿功能而恢复,但重要脏器的出血,即使出血量不大,也可危及生命,如脑干出血、心包积血等。出血还可引起局部功能障碍,如胸腔积血可引起肺萎陷;脑部内囊出血可引起对侧肢体偏瘫;视网膜出血可致失明;少量慢性出血则引起缺铁性贫血;心肌传导束出血可导致心律紊乱和猝死。

缺血

局部组织或器官的动脉血液供应减少或停止,称为局部缺血,简称缺血(ischemia)。它可分为完全性(动脉供血完全停止)和不完全性(动脉供血量减少)两种,后者又称为局部贫血。

原因 缺血的原因可分为:①动脉血管管腔狭窄与阻塞,这是局部缺血最常见的原因,常见于血栓形成、栓塞、动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎,以及结节性多动脉炎。②组织或动脉受压,如肿瘤或积液压迫组织、肿瘤浸润或压迫动脉壁等均可引起局部缺血。长期卧床,骶尾部发生褥疮是局部浅层小血管受压发生缺血、引起组织坏死的结果。③动脉痉挛,精神因素、低温、创伤、毒素、应急反应和某些化学物质(如肾上腺素、麦角碱等),均可引起动脉痉挛和缺血,如情绪激动可引起冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者冠状动脉痉挛,诱发心绞痛。寒冷使雷诺病患者肢端小动脉痉挛,严重者可致指(趾)端发生坏疽。④侧支性缺血,又称间接性出血,是通过神经反射机制在充血器官的远隔器官引起血量减少,如迅速大量抽吸腹水或摘出腹内巨大肿瘤后,腹腔内曾长期受压的动脉因管壁张力和弹性的丧失,在外界压力突然消失时迅速扩张充血,引起身体其他部位器官和组织血量锐减;如发生脑溢血,病人可出现昏厥或虚脱。饱餐后的胃肠道充血和运动时的骨骼肌充血可反射性引起冠状动脉血供减少,诱发冠心病患者心绞痛发作。此外,长期卧床或虚弱的病人以及久蹲工作的人员,突然起立时可感到一过性的头晕,这是由于大量血液原坠积于下肢,起立时回心血量减少,进而引起心输出量减少,导致一过性脑供血不足而致。

病理 由于局部营养物减少以及缺氧,局部细胞无氧糖酵解增强以补偿氧化磷酸化在产能过程中受损,使ATP的生成大大减少以至停止,酸性代谢产物如乳酸在组织内堆积,供能减少影响细胞膜的离子转运、膜蛋白合成减少、细胞内pH值下降,结果发生细胞内水肿,膜结构破坏,溶酶体破裂,使细胞发生萎缩、变性、坏死等一系列的病理改变。由于酸性代谢产物堆积可刺激神经末梢,引起疼痛,如冠心病患者冠状动脉缺血引起心绞痛;股动脉硬化或血栓闭塞性脉管炎引起下肢缺血,患者可出现间歇性跛行;肠系膜动脉硬化或血栓形成可引起肠绞痛。上述各种病理变化的出现和缺血的程度与缺血的类型有关。持续性完全性缺血将引起局部组织的坏死,这种因缺血缺氧引起的坏死称为梗死。不完全性缺血(局部缺血)的组织或器官质地柔软,色泽苍白,体积缩小,温度降低,镜下血管收缩,吻合支关闭。实质细胞病变轻重和缺血程度有关,轻者仅见线粒体肿胀,重者个别细胞或小群细胞发生坏死,最后被纤维疤痕所替代。纤维结缔组织对缺氧的耐受能力很强,在缺氧时反可增生。

影响 缺血对机体的影响取决于下列因素:①缺血的程度和速度:轻微的不完全性缺血仅引起功能障碍;迅速发生的持续的完全性缺血将导致梗死形成;缓慢而呈进行性的不完全性缺血,将引起实质细胞萎缩,纤维组织增生。②侧支循环能否充分建立,取决于该脏器原有血管的构筑:肺有肺动脉和支气管动脉的双套血供,门静脉吻合支甚多,前臂血供来自尺、桡动脉,侧支循环易形成,一般不易发生缺血,而冠状动脉、肾动脉、脾动脉的每一个分支有其特定的供应区,相互之间少有吻合支,一旦缺血,常致局部发生梗死。此外,缺血缓慢发生,有充分的时间建立侧支循环可减轻缺血的程度。③组织对缺氧的耐受能力:人体各种细胞组织对缺氧的耐受性不同,缺氧造成的后果也不一致。对缺氧耐受能力越低的对缺氧越敏感,对缺氧敏感的组织或细胞在缺氧时易出现变性、坏死等病变。神经组织尤以神经细胞对缺氧最为敏感,4min的完全性缺血即可造成大脑皮质神经细胞的不可逆性损害,胶质细胞中则以星形胶质细胞较能耐受缺氧。心肌细胞5min完全性缺血可造成不可逆损害,而横纹肌在缺氧8h后仍存活。皮肤和结缔组织对缺氧有很强的耐受能力,在实质细胞因缺氧发生萎缩、变性和坏死等改变时,间质纤维结缔组织反而增生,发挥其填充、替代和修复的作用。④原有血管和血液的状态:贫血患者由于血液携氧能力减弱,即使较小的血管阻塞也易发生梗死,而此种情况在正常人则可幸免。冠心病患者的冠状动脉对各种刺激(如精神因素、寒冷等)较常人更易发生痉挛,诱发心绞痛。肺脏一旦发生慢性肺淤血和肺动脉高压,因支气管动脉侧支循环调节机制失灵,此时如发生栓塞,则可引起梗死。

心脏

心脏(heart)为血液循环的动力器官。心脏系双腔双唧筒式结构,每24h收缩10万次以上,排血量7 200L。心脏由一致密结缔组织组成的支架为其"骨架",心脏瓣膜、肌组织附于其上。肌壁组织分心房肌及心室肌,由环形或螺旋状排列的多层肌纤维构成。心脏收缩时,通过上述心肌协调地同步收缩,不断地改变心腔直径及横径以完成其排血功能。由窦房结、房室结、希氏束、束支及其末梢分支组成的传导系统是特殊分化的心肌纤维,保证心肌收缩的自律性,同时它又受自主神经的支配。心脏由强大的冠状动脉、微循环提供丰富的供血。心肌细胞具有高代谢、高氧耗的特点,在超微结构上,它有比骨骼肌更丰富的线粒体,其中富含能量代谢所需的、与细胞呼吸有关的酶类,通过氧化磷酸化而形成腺苷三磷酸(ATP)。

解剖 心脏位于胸腔内,纵隔的前下部。外面裹以心包。前方对胸骨体和第2—6肋软骨,后方对第5—8胸椎。约2/3位于身体正中线的左侧,1/3在中线右侧。心的前方大部分被肺和胸膜遮盖,只有下部一个小三角形区域借心包与胸骨体下半和左第4—5肋骨相邻。临床进行心内注射多在胸骨左缘第4肋间进针,可不伤胸膜和肺。心的两侧与胸膜腔和肺相邻。心的后方与食管、迷走神经和胸主动脉相邻。下方为膈。上方与出入的主动脉、肺动脉和上腔静脉相连。心似倒置的圆锥体。大小稍大于本人的拳头。成年人的心长径约12—14cm,横径9—11cm,前后径6—7cm,重量约260g。心尖朝左前下方,心底朝右后上方,故心的长轴是倾斜的,约与正中矢状面成45°角。心底大部分由左心房,小部分由右心房组成,是心脏比较固定的部分。上腔静脉和下腔静脉注入右心房,左右两对肺静脉注入左心房。心尖圆钝,由左心室构成,位置平对第5肋间,左锁骨中线内侧1—2cm。在活体,于此处可扪及心尖搏动。心的表面有三条浅沟:①冠状沟,将右上方的心房与左方的心室分开。②前室间沟,为自冠状沟向前下至心尖右侧的浅沟。③后室间沟,为从冠状沟向后下至心尖右侧的浅沟。前、后室间沟是左、右心室在心表面的分界。前、后室间沟在心尖右侧会合处,稍凹陷,称心切迹。后室间沟与冠状沟的交点称房室交点(crux),为临床上常用的一个标志。

心脏的纤维支架 人类心脏支架结构是以主动脉的半月瓣环为中心,其左前方以纤维组织与肺动脉环相连,左后方和右后方以左纤维三角和右纤维三角与左、右房室环相连。在右纤维三角的前上方和主动脉右、后瓣联合区的下方与室间隔膜部相连接。上述各部互相连成一个复杂的整体,即心脏的支架结构,其中有三个瓣膜开口:二尖瓣、三尖瓣及主动脉瓣三者是互相紧密相连的,而肺动瓣脉则位于前上方,与主动脉瓣呈直角,靠漏斗韧带与主动脉根部衔接。二尖瓣与三尖瓣则与心脏矢状切面呈45°,位于卵圆孔的前方。由冠状窦口的前缘、Todaro腱和三尖瓣隔瓣附着线围成的三角区,称Kock三角。三角的尖端对着膜性室间隔,其顶角内为房室结构的位置所在。因此心脏纤维支架在功能上是:保证心房及心室肌之间除传导系统外,电生理现象的不连续性;使心脏在心包内保持正常的位置,为心瓣膜附着提供一个稳定的但动力学上不易受损的基础。

心脏各腔内结构 心腔有左、右心房和左、右心室。

右心房 分心房及心耳两部分。上、下腔静脉分别自后上方和后下方进入右心房。在上、下腔静脉终点前方有一纵行的半月形浅沟——界沟,右房内壁有一与界沟相应凸起的肌嵴称为界嵴,窦房结即位于终嵴与界沟交界的上腔静脉外膜下。冠状静脉窦的开口则位于下腔静脉口与右房室瓣口之间。房室结位于房间隔下部、距冠状静脉窦开口的前方约2mm内膜下,其深面邻近房室瓣口纤维环。

右心室 室壁厚约3—4mm,由于右心室内侧壁室间壁凸向右心室腔,故空腔横切面呈半月形,铸形整体呈一三角形的锥体。其底为右房室口,尖指向左下前方,右心室腔以室上嵴为界分为流入道和流出道两部分。

位于右房室口的三尖瓣,其组成为前(尖)瓣、后(尖)瓣及隔侧(尖)瓣。三尖瓣房室口周径:男性为11.4±1.1cm,女性为10.8±1.3cm,是4个瓣膜中最大的一个。该瓣由一组大小不等的纤维瓣叶组成。每瓣又由粗糙区、透明区及基底区三部分构成。腱索将乳头肌与瓣叶连接起来。由于乳头肌的收缩,腱索牵拉,使瓣膜在右心室收缩时不致翻入右心房。节制束是从室间隔至右室前壁前乳头肌根部间的一束肌肉。位于右室腔上部、房室口与肺动脉口之间的室上嵴,在心脏收缩时协助缩窄房室口。

流出道与流入道:这里是指生理功能上的心脏流出道、流入道。流入道指右(左)心室侧后壁与室间隔后壁间的夹道,由三尖瓣(二尖瓣)根部直至右(左)室心尖。流出道自右(左)室心尖至肺(主)动脉瓣附着点,流出道相当该心室的长径。

心脏发生肌原性扩张时(即前负荷增加时),如冠心病、心肌炎、心肌病心肌本身有病损时,流出道与流入道同时增长,其比值接近1。张力性扩张(即后负荷增加时),如高血压、瓣膜病时,流出道先于流入道增长。但在解剖学上,右室流出道则指右心室腔向左上方突出部分——肺动脉圆锥。

左心房 是4个心腔中最后面的部分,位置较高,左心耳内面有梳状肌。肺静脉口无瓣膜,但左房肌伸

延至该静脉根部 1—2cm,似袖套般结构,起到括约肌的作用,以帮助减少心房收缩时血液反流。

左心室 壁厚 9—12mm,室腔呈圆锥形,尖端指向心尖,左房室口较右侧为小,其周径男性 9.0cm,女性 7.2cm。二尖瓣前(尖)瓣较大,位于房室口与主动脉瓣口之间,并将左心室腔分隔为流入道、流出道两部分;后(尖)瓣较小。解剖学上流出道指左心室腔前内侧部分到主动脉前庭,平坦无肉柱。前(尖)瓣的纤维层系主动脉瓣下纤维幕的直接延续部分,瓣叶侧的纤维幕边缘与左、右纤维三角相连。正常两个瓣叶底部边缘常有长 0.5—1cm 的联合处。瓣膜粘连多发生在联合处。

主动脉瓣,呈口袋形,袋口朝上,其半月瓣坚韧而大,半月瓣结也较显著。与瓣膜相对的主动脉壁向外膨出,与动脉壁之间的内腔称为主动脉窦。主动脉窦的上缘达到瓣膜游离缘,止于主动脉瓣上嵴。此嵴对于换瓣手术是一个重要的解剖标志。在主动脉前窦及左、后窦分别有右冠状动脉和左冠状动脉开口。

在室间隔膜部与卵圆孔之间略为膨隆区,称为主动脉隆凸,它的左侧毗邻主动脉根部的主动脉窦。主动脉窦瘤或先天性主动脉瘤可经此处破入右心房。

组织学上,心脏房室瓣中央部分由致密的胶原纤维构成(致密层),两侧则由松疏结缔组织含少量粘液样物质组成(海绵层),正常时无论房室瓣或半月瓣均无血管支配。当瓣膜发生炎症时,新生毛细血管由瓣膜基底部伸向瓣叶。慢性心瓣膜炎时,上述毛细血管还可改造为小动脉。瓣膜表面为单层内皮细胞被覆,一旦内皮细胞受到损伤如炎性浸润等,则可启动凝血过程,在半月瓣的心室面、房室瓣的心房面沿瓣膜闭锁缘形成赘生物,这是因为该处经常受瓣膜启闭血流冲击等机械力作用的缘故。赘生物的机化和瓣膜本身炎症后的纤维化,是各种心瓣膜炎治疗后导致瓣膜狭窄(常伴有瓣膜间的粘连)和关闭不全的病理基础。心瓣膜海绵层内粘液样物质增多、可导致瓣膜的粘液样变,严重时可并发瓣膜脱垂(多见于二尖瓣)。

心包 是包裹心脏及大血管根部的纤维浆膜囊,由致密结缔组织及浆膜组成,向上与大血管根部的外膜相移行,向下与膈肌中心腱相愈合,浆膜心包分脏层与壁层,其间的腔隙即为心包腔,含少量心包液,以减少心脏搏动时的摩擦起润滑作用,由于脏层与壁层两层的移行形成两个间隙:心包横窦与斜窦。横窦的前方为主动脉和肺动脉,后方为心房上部和上腔静脉;斜窦则位于后方,左右肺静脉根部和下腔静脉间。此两窦均可用手指探及,在外科手术中有实践意义。正常心包腔压力与胸腔内压接近零,心包腔压力－容积关系变化甚大,主要取决于积液出现的速度,如积液形成于数月内,虽出现大量心包液,心包内压仍可正常;反之,积液或积血形成,只需几分钟或几小时,即使只有 150—200ml,心包内压迅速呈直线上升(如急性心包填塞)。当心脏呈游离状态时,对所有的心腔压力是相等的,右心腔特别右房因肌壁较薄,内压较低,较左心易于受压,因此,中心静脉压、心房压、右心舒张期压力和心包腔压力几乎相等。当压力超过 1.3—1.6kPa 时,左房左室舒张压开始上升,心输出量受到影响,此时,静脉压上升使右心扩张继续充盈,但心输出量下降,引起动脉压下降,出现心包填塞失代偿的表现。

心壁的构造 心壁由心内膜、心肌层和外膜组成。心内膜是衬于心房和心室壁内面的一层光滑薄膜,与血管的内膜相续。心的各瓣膜即由心内膜褶叠而成,两层内膜间夹有一层致密结缔组织。心肌层是心壁的主要组成部分,由心肌纤维构成(见"心肌"条)。

心房肌较薄弱,心室肌肥厚,左室肌更为发达。心房肌和心室肌不相连续,两者都附着于心的结缔组织支架,即纤维环上,使心房肌和心室肌可不同时收缩。心室肌分三层:浅层斜行,肌纤维在心尖部捻转形成心涡,然后进入深部移行为纵行的深肌层,形成肉柱和乳头肌。中层为环行,为各室所固定,左室环行肌特别发达。心外膜被覆在心肌层的表面,为浆膜性心包的脏层。

心脏的血管 心壁由左、右冠状动脉供血(见"冠脉循环"条)。其静脉分三个路径回心:①心最小静脉,是心壁内的一些小静脉,直接开口于心腔。②心前静脉,起于右心室前壁,有 2—3 支,跨过冠状沟直接开口于右心房。③冠状窦,心大部分静脉均先汇集于冠状窦,其开口于右心房。

心脏自主神经 心脏自主神经指支配心脏的交感神经和副交感神经－迷走神经。它们是神经调节反射中的传出神经。

心交感神经 心交感神经的节前神经元在胸部脊髓第 1—5 节段灰质外侧角,其纤维走出脊髓后在相应节段的交感神经节,特别是星状神经节中换神经元。交感节前纤维的末梢释放乙酰胆碱,节后神经元有烟碱型胆碱能受体,与乙酰胆碱结合后发生兴奋。交感节后纤维混合在心神经丛中分成几束,分布于心脏各部分的肌纤维,其中以窦房结与房室交界处的分布最密集。左右侧节纤维在心脏的分布不对称,右侧心交感神经主要支配窦房结和右心房、右心室;左侧心交感神经主要支配左心房、房室交界、心室内传导系统以及左心室。

交感神经节后纤维末梢释放的递质为去甲肾上腺素。去甲肾上腺素与心肌细胞膜上 β 肾上腺素受体相结合,使通道蛋白质磷酸化,改变膜上离子通道的通透性和其他亚细胞机构的功能,产生正性变力、正性变时和正性变传导性效应。

肾上腺素及外源性儿茶酚胺等 β 受体激动剂也有类似作用。其作用机制较为复杂,归纳如下:①加强自

律细胞4期的越膜内向电流 I_f,使4期自动去极化速度加快,自律性增高。②在慢反应细胞(如结区细胞),由于0期 Ca^{2+} 内流加强加速,其动作电位上升速度和幅度均增加,房室交界处兴奋传导速度加快。③使复极化相内 K^+ 外流增快,从而使复极过程加速,复极化相缩短,不应期相应缩短,使心率加快。④对心肌收缩功能的影响是多方面的,它既加强加速心肌的收缩,又加速心肌的舒张。可见,去甲肾上腺素和肾上腺素提高肌膜和肌浆网 Ca^{2+} 通透性的特性,必然导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,提供了促使心肌收缩能力增强的条件,但是它们又促使肌钙蛋白对 Ca^{2+} 亲和力下降,从而减弱心肌收缩力。由于前一种作用强于后者,最终效果仍表现为强有力的正性变力作用。

另一方面是在去甲肾上腺素和肾上腺素的作用下,心肌舒张速度增快,整个舒张过程明显加强,这也是具有特征性的一种效应。其作用机制是:①促使肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的释放速率增加。②刺激 $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换,使复极化期 Ca^{2+} 由胞内排出胞外加速。这样就有利于肌原纤维中、粗、细肌丝的解离,心肌因而以较快的速度完成舒张过程。心肌舒张加速可以弥补因心室舒张期缩短所带来的心室充盈不足的后果。

心迷走神经 支配心脏的副交感神经节前纤维行走于迷走神经干中。这些节前神经元的细胞体位于延髓的迷走神经背核和疑核区域,在不同的动物中有种属差异。节前神经元的轴突在胸腔中和心交感神经一起组成心脏神经丛,并且和心交感神经节后纤维伴行进入心脏,与心内神经节的细胞发生突触联系。节前神经元末梢释放的递质是乙酰胆碱。节后神经纤维支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支。心室肌也受心迷走神经支配,但神经纤维的数量远比心房肌中的少。其节后纤维释放的递质也是乙酰胆碱,作用于心肌细胞膜上的M型受体。乙酰胆碱与M受体结合后,产生负性变力、负性变时和负性变传导性等效应。乙酰胆碱能普遍提高 K^+ 通道的通透性,促进 K^+ 从胞内流向胞外,是心迷走神经效应的主要机制。K^+ 的普遍外流增加将影响心肌细胞生物电活动的下列各个环节:①导致静息电位绝对值增大,心肌兴奋性下降。②在窦房结(自律性细胞),复极化过程中 K^+ 外流增加导致最大复极化电位绝对值增加;另一方面其4期 K^+ 通透性增加将使 I_k 衰减过程减弱,自动去极化速度减慢,上述两个环节均导致窦房结自律性降低,心率减慢。③复极化过程加速,动作电位时程缩短,每一动作电位期间进入细胞内 Ca^{2+} 量相应减少,致使心肌收缩力相应降低,故为负性变力效应。此时,当左侧迷走神经兴奋时,房室交界慢反应细胞动作电位幅度减小,兴奋传导速度减慢,也是由于乙酰胆碱抑制 Ca^{2+} 通道的结果。

一般地说,心迷走神经和心交感神经对心脏的作用是对抗的,当两者同时兴奋时,其最终效果并不等于两者分别作用时效果的代数和。在多数情况下,心迷走神经的作用比心交感神经的作用占优势。如同时刺激此两种神经,常出现心率减慢效应,其机制很复杂,其中一个原因是副交感和交感纤维末梢之间的相互作用。电子显微镜下显示胆碱能纤维末梢和肾上腺素能纤维末梢之间有直接的接触,两者被同一个神经膜细胞所包裹,有人认为肾上腺素能纤维末梢表面存在M型胆碱能受体,称为突触前M受体。当胆碱能纤维末梢所释放的乙酰胆碱与此突触前M受体相结合时可使肾上腺素能纤维末梢释放递质减少,因此不会出现交感效应。这种作用称为递质释放的突触前调制。

心脏的肽能神经元 用免疫细胞化学方法已证明,人类和某些动物的心脏中存在含有若干种多肽的神经纤维,如神经肽酪氨酸、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、阿片肽等。已知,一些肽类递质可与其他递质如单胺和乙酰胆碱共同存在于神经元内;此类神经兴奋时,单胺和乙酰胆碱一起被释放,并与其他神经递质共同调节效应器的活动。目前对于心脏肽能神经元的功能尚未完全清楚,但已知若干种肽类递质确实参与心脏活动和冠状血管的调节。血管活性肠肽具有对心脏的正性变力作用和冠状血管的舒张作用,降钙素基因相关肽则有明显的加快心率作用。

心肌代谢

心肌代谢(myocardial metabolism)是心肌活动的物质及能量的基础。心肌病变常涉及心肌代谢障碍,严重的心肌物质代谢紊乱又能导致心肌器质性病变。

心肌能量来源 正常人心脏耗氧量为8—10ml/min·100g组织。剧烈运动时随心输出量增大而耗氧随之增加,可达30—40ml/min·100g组织。在休息或禁食状态时,心肌摄入的葡萄糖可充分氧化,占心肌耗氧量的30%,乳酸也是重要能源,约占耗氧量的10%,更多能量则由血浆游离脂肪酸氧化供应,可占心肌耗氧量的60%;当进食低脂早餐后,则葡萄糖氧化加强,可占心肌耗氧量的68%,丙酮酸及乳酸利用也有增多;运动时,随着血中乳酸升高,乳酸可成为心肌的主要供能物质,在心肌中氧化过程可占其耗氧量的60%。由此可见,心肌的供能物质与血中各种能源物质的含量关系密切,当然激素的调节也起了重要的作用,例如进食后,随着胰岛素分泌增多,可使葡萄糖更多进入心肌细胞而参与氧化过程。

各种物质在心肌中氧化,最终通过氧化磷酸化作用而生成ATP,心肌的持续节律性活动主要靠ATP维持,但心肌中ATP及高能磷酸键的贮存物磷酸肌酸含量均较少,只能维持心肌活动1min,即使通过糖的无氧酵解也不能满足其能量要求,必须通过各种物质的

不断氧化，才能产生足够的 ATP 以维持其舒缩功能。

心肌糖代谢 心肌糖原含量约为 0.5%，心房及传导系统中糖原含量高于心室，但均远低于骨骼肌。糖原代谢以有氧氧化为主，由于辅酶 I 在心肌中易于降解而含量少，糖代谢中限速酶－磷酸果糖激酶活性也低，以致整个糖分解代谢强度远不及骨骼肌。心肌中乳酸脱氢酶属 H_4 型，有利于促使乳酸脱氢而形成丙酮酸，再进入心肌细胞内含量丰富的线粒体，通过三羧酸循环而进行有氧氧化。但是，当脂肪酸在心肌线粒体内氧化时，可使其中乙酰辅酶 A/辅酶 A 以及 $NADH/NAD^+$ 的比值迅速升高，则明显抑制丙酮酸脱氢酶的活性而影响糖或乳酸的有氧氧化过程。

心肌脂肪代谢 空腹状态下，血浆游离脂肪酸是心肌主要能源，血浆脂蛋白的甘油三酯经心肌表面脂蛋白脂肪酶作用而释出的脂肪酸也可供心肌利用。脂肪酸成为心肌优先利用的能源。这与心肌胞液内存在着有效的脂肪酸转运蛋白以及禁食或心肌工作负荷加大时，脂肪酸分解酶系统活性加强有关。此外，空腹时，心肌也能有效地利用酮体进行有氧氧化，当酮体被利用时，甚至能阻止糖及脂肪酸的氧化。然而心肌中脂肪酸及脂肪的合成代谢在正常情况下是非常有限的。

心肌蛋白质代谢 心肌中肌原纤维、线粒体和内质网等处的蛋白质更新率均较快。心肌内 RNA 含量高，氨基酸摄取较强，提示心肌有较强的合成蛋白质的功能，然而心肌蛋白质的降解系统也非常活跃，离体心脏中有十分明显的心肌蛋白降解。在体内，胰岛素有增强心肌蛋白质合成而降低其降解速度的作用，从而使心肌蛋白质处于动态平衡。

缺氧时心肌代谢 缺氧时心肌对血糖及细胞内糖原利用显著增加，特别在急性缺氧时更为明显，甚至可达 10 倍以上，这是由于缺氧时首先影响线粒体内的氧化磷酸化作用而 ATP 生成减少。随着 ADP 降解，可使心肌中 AMP 增加，AMP 能增强磷酸化酶活性而使糖原分解加强，同时也激活磷酸果糖激酶，并进一步导致心肌细胞摄取血糖增多。虽然通过糖无氧酵解的加强可以增加一些 ATP 的生成，对于维持心肌工作有一定作用，但是由于胞质中 NADH 因酵解而增多，进入心肌线粒体后，不仅阻止了三羧酸循环，使酮体氧化不能顺利进行，而且使脂肪酸的 β 氧化也受很大影响，可使细胞中游离脂肪酸增多，合成脂肪，以致引起脂肪堆积。此外，由于 ATP 减少，GTP 也随之减少，影响了心肌细胞内蛋白质的生物合成。由此可见，随着缺氧，心肌产生能量不足，可发生一系列代谢改变，同时由于 ATP 不足，心肌中兴奋传导减慢，心收缩力减弱，甚至可发生心力衰竭。

缺血时的心肌代谢 缺血初期，心肌摄入葡萄糖增加，糖的无氧酵解也加强，但由于冠脉血流障碍，代谢产物可随缺血而在心肌中蓄积，以致 H^+ 及乳酸等在组织中增多，发展为细胞内酸中毒，磷酸果糖激酶及 3－磷酸甘油醛脱氢酶受抑制，进而很快抑制了糖酵解，心肌对血糖的摄取减少，此时糖代谢可低于正常水平。缺血初期由于体内儿茶酚胺释放增加，激活磷酸化酶，也能促进心肌糖原分解，但是随着细胞内酸中毒的增加，磷酸化酶受抑制，则逐渐阻止了糖原分解。至于心肌中的脂肪代谢，一方面通过儿茶酚胺作用，促进甘油三酯脂肪酶活性而使脂肪降解为游离脂肪酸，另一方面在心肌中糖酵解产生的 α 磷酸甘油又可与脂肪酸加速重新合成脂肪，虽然可使细胞内脂肪含量变动不大，但合成脂肪的过程却进一步消耗了已经不足的 ATP。缺血时，心肌线粒体受损而出现氧化磷酸化障碍，心肌中 ATP 及磷酸肌酸含量减少，能量供应不足，同时脂肪过多产生的脂酰辅酶 A 又能阻止 ATP 转运出线粒体而影响其利用。细胞中酸中毒又可致 ATP 分解加强，并影响肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用，使心脏处于舒张状态，严重缺血可致心肌细胞肿胀乃至坏死。

心肌

心肌（myocardium）分心房肌、心室肌及传导系统肌纤维。心房肌由浅、深两层构成，浅层心肌呈水平走向，见于心房前部及心房表面，深层心肌呈弧形或环形走向。

心室肌 也可分为浅层、深层两部分（巢状的螺旋层概念）。浅层肌包括：①始自漏斗韧带经膈面，向左越过前室间沟，绕过心尖止于左室乳头肌。②从右房室环经右室膈面于上述肌束下，越过前室间沟止于左室。③自左房室环经后房室沟入右室。深层共 3 层，各层呈螺旋方式 8 字形走向，始于一侧心室乳头肌经过室间隔止于对侧心室乳头肌。此外，尚有两束深肌层，围绕左房室环及主动脉瓣口。Streeter 用数学分析法推算出心室壁不同深度心肌纤维之间的呈现一定角度朝向（angular orientation），从而提出一个心肌各层结构的模式，这一模式与 Torrent 和 Guarp 的实际观察标本的结果是一致的。Streeter 认为从开始几乎呈环形走向到纵行走向不同斜度的肌纤维，在各个量度上为心室腔缩小所需的力提供了最有利的条件，肌纤维的螺旋形走向，满足了房室瓣和心室腔长径在心收缩过程中周期性改变的需要。心脏肥大时，心室特别是左心室肌层发生代偿性增厚，肌壁越肥厚，单位面积层次内心肌的张力则越小，耗氧量也少，有利于心肌持续地做功。高血压性心脏病时，患者左心室压力负荷增高，导致心肌细胞肥大增宽，左室发生肥厚，此时，对压力负荷有较大的适应能力，对容量增大适应性则较差，即心室可扩张性差，故左心室呈向心性肥大，即肌壁显著增厚增重，心腔相对变窄小，心肌强度增高，顺应性下降，

舒张功能下降。心脏肥大，经过一段适应性代偿后，心肌耗氧量增加，此时毛细血管数目并不随之增多，因此，不论何种原因引起的心脏肥大，肥厚心肌处于相对缺氧状态，常导致不同程度的灶性心肌纤维化。一旦发生失代偿，心室容量过负荷，左室内压明显增高，导致左心室扩张，即离心性肥大，心脏既肥厚又扩张。

心肌细胞 心肌细胞也称心肌纤维，分工作细胞及产生和传导冲动的传导细胞两种(后者见"心传导系统"条)。心肌工作细胞简称心肌细胞，是一种特殊的具有横纹的肌细胞，其核呈椭圆形，位于胞体中央，肌原纤维位于外周，心肌细胞膜富含粘多糖，连续地包绕着整个细胞，闰盘将每个肌细胞的末端相互连接，形成一长串心肌细胞，呈纤维状，长 100—150μm，宽 10—20μm，肌纤维之间由胶原纤维、成纤维细胞及毛细血管组成间质，单个心肌细胞常与邻近细胞呈分枝状连接。

肌膜或肌质膜由位于细胞内侧低电子密度的浆膜和外层的基膜共同组成。浆膜为单位结构膜，具有双极性脂质层，两侧各有一非脂质单层分子，基膜则由弱酸性基的糖蛋白构成，这一具有复杂的化学性质的结构，能选择性地通过离子。在相当于Z线处，肌膜向内凹陷形成许多横行的小管(T管)，直径 150—200nm。心肌细胞胞核两端肌浆内无肌丝，称为核周围区，内有高尔基复合体和数量不等的脂褐素、糖原颗粒及少量线粒体。脂褐素直径 0.5—2μm，有界膜包绕，形态不一，呈不等电子密度、不规则团块，它们是衰老的各种细胞器或溶酶体破坏后的残体。心肌细胞含无数纵行的肌原纤维，每一肌原纤维为一系列重复出现的基本结构——肌节所组成，每一肌节由粗肌丝即肌球蛋白及细肌丝即肌动蛋白共同构成。肌节两端以均质状高电子密度的横隔——Z线为界，Z线与Z线的长度视肌节舒缩状态而不等，每个肌节又区分为A带、I带、H带等。A带，位于肌节中部，是宽的暗带，宽 1.5μm，由平行排列的粗、细肌丝构成，其中央仅含细肌丝区，呈低电子密度，称为H带。H带中央有一 60—90nm 宽的高电子密度M线。I带只含细肌丝而无粗肌丝，电镜下显示为着色浅的I带，即明带，与着色深的暗带相间排列。I带中心的粗线即Z线又称Z带。细肌丝一端附着于Z线上，另一端止于H带的外侧。

肌质网由伸入肌浆凹陷的肌膜构成的网状结构，形成一系列相互吻合、包绕于肌节表面的薄壁小管，是与外界无直接沟通的网状小管复合体，即纵小管(L-系统)。另一横行的小管系统，管壁较厚，位于Z线水平上，称为T-系统。L管在近T管处膨大形成囊池，两侧各一，包绕一个中心T管称为偶合体。心肌肌质网不如骨骼肌的发达。以冻蚀刻法显示心肌细胞表面，可见T管的开口大体上排列成行。

闰盘又称间盘，是特殊分化的双层膜结合部，位于每个细胞尽头Z线水平上，在纵切面上，闰盘呈阶梯状，分水平部分和纵行部分，后者位于Z线水平并与Z线平行。闰盘的连接有3种类型：①相当于桥粒(desmosome)。②相当于中间连接称为粘合膜(fascia adherens)。③点状的缝隙连接(nexus)，此处电阻最低，有利于心肌兴奋的传导。

线粒体构成 20%—25% 心肌湿重，较骨骼肌线粒体为多，纵行排列于肌原纤维之间，体积较大，嵴密集。线粒体位于近膜结构及肌节处，直径 0.5—2.0μm 不等。线粒体由内、外两层膜组成，内层形成无数凹陷称为嵴，排列整齐呈串状的小体位于嵴的内侧，与电子传递有关的呼吸链酶类和 ATP 合成酶类均定位于嵴上。心肌线粒体与肌原纤维之比为1:2.5，而骨骼肌只有1:30，这与心肌有氧代谢旺盛有关。

心房肌纤维体积较心室肌纤维为小，前者直径为 5—6μm，后者为 10—12μm(猫)。心房肌纤维含较少肌丝，其线粒体形态多样，可有突起，邻近高尔基复合体处有特殊的心房颗粒，直径 0.3—0.4μm，圆形，有界膜，内有均质状致密物。免疫组化法证明，它们是特异性心房肽免疫反应颗粒(见"心脏激素"条)。心房肌纤维T管极少，甚至缺如，其闰盘纵行部并不呈垂直走向，大多为斜行。

心肌细胞的舒缩功能 心肌细胞的静息张力依赖于肌原纤维的初长，初长产生的张力在一定的范围内与初长的长度成正比。当肌节超过 2.28μm 时，肌节不再被伸长，产生的主动张力减少，收缩力下降。在心腔发生扩张时，由于彼此邻近的肌细胞相互错开，重新进行排列，可使肌节达到接近正常长度。近年来研究结果表明，张力与长度的关系，不仅用肌丝重叠程度解释(物理因素)，长度的变化既影响粗细丝重叠程度，还影响肌肉的激活程度，即肌浆 Ca^{2+} 浓度及肌原纤维对 Ca^{+2}的敏感性，肌肉的激活程度对张力的影响还大于肌丝重叠的物理因素，故 Frank-Starling 关系对心输出量的调节主要通过影响心肌的激活水平来实现，即舒张末期和心肌收缩的调节是通过物理及化学激活两个因素共同完成的。在失代偿扩张的心脏，如高血压病失代偿期、晚期心肌梗死以及扩张性心肌病等，心肌有不同程度的器质性病变，收缩力明显下降，心室舒张末期压力增高，从而使上述心肌肌原纤维初长改变导致收缩力的自身调节发生障碍，严重影响心脏的舒缩功能。近年来，人们已注意到心脏舒张功能障碍，在心力衰竭发生机制中起的重要作用，见"心力衰竭"条。

心肌的生理特性 心肌具有的兴奋性、节律性、传导性和收缩性为心肌的生理特性。兴奋性和收缩性在骨骼肌中也具有。心肌活动过程产生生物电，是自动节律性、兴奋性以及传导性的产生基础，可通过临床体表心电图反映出来。

心肌生物电现象 心肌细胞的跨膜电位变化在波

形上和形成机制上比骨骼肌复杂得多，生物电活动的复杂性是心肌兴奋性和传导性具有明显特征的基础。不但如此，不同类型的心肌细胞的跨膜电位，不仅幅度和持续时间各不相同，而且波形和形成机制的离子基础也有一定的差别，这也是它们所起作用不同的原因之一（图1）。心肌的静息电位，在心室肌细胞约 -90mV，即膜内比膜外低 90mV，其产生机制与骨骼肌细胞类似。

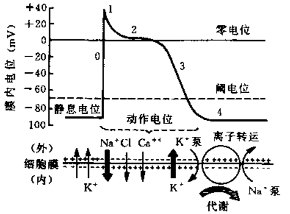


图1 心室肌动作电位与离子跨膜转运关系

心室肌细胞的动作电位及其形成机制：心肌细胞兴奋时，跨膜电位在静息电位的基础上发生一系列变化，形成动作电位，后者可分为 0 期、1 期、2 期、3 期及 4 期，共 5 个时期。

（1）0 期（去极化期）：当心室肌细胞兴奋时，首先引起 Na^+ 通道的部分开放和少量 Na^+ 内流，造成肌膜去极化，膜电位绝对值下降到阈电位（膜内约 -70mV）时，膜上快 Na^+ 通道被激活而开放，膜对 Na^+ 的通透性增高，出现再生性 Na^+ 内流，于是 Na^+ 顺其浓度梯度和电位梯度，由膜外快速进入膜内，进一步膜去极化，膜内电位向正电性转化。快 Na^+ 通道的激活，开放的速度很快，激活后很快就失活，当膜去极化到一定程度（0mV 左右）时，几毫秒内 Na^+ 通道就失活而关闭，中止 Na^+ 的继续内流。快 Na^+ 通道是电压依从性的，可被河豚毒素（TTX）所阻断。这样就使心室肌细胞 0 期去极化速度很快，动作电位升支非常陡峭，升支幅度约 120mV。0 期所占时间很短，仅 1—2ms，去极化的最高速率可达 1000V/s。去极化的速度和幅度，主要决定于膜对 Na^+ 的通透性、膜内外 Na^+ 浓度差和原有静息膜电位的数值。静息电位小的窦房结和房室交界细胞，0 期去极化速度慢、幅度低。窦房结细胞 0 期去极化不受细胞外钠离子浓度的影响，但受细胞外 Ca^{2+} 浓度影响，可被 Ca^{2+} 通道抑制剂如异搏定、D-600 及 M_n^{2+} 等阻断。故目前认为窦房结细胞 0 期去极化的内向电流是由 Ca^{2+} 负载的。

（2）1 期（复极化期）：在复极初期，仅出现部分复极，膜内电位由 +30mV 迅速下降到 0mV 左右，占时约 10ms。0 期和 1 期这两个时期的膜电位变化速度都很快，记录图上表现为尖锋状，故常将这两部分合称为锋电位，但窦房结 0 期上升缓慢也无快速复极化 1 期，1 期产生的机制主要是由于 K^+ 负载的一过性外向电流所造成，但对此种通道的性质尚不十分清楚。

（3）2 期（复极化期）：当 1 期复极化膜电位达到 0mV 左右之后，复极过程变得非常缓慢，膜内电位下降速度也大为减慢，基本上维持在 0mV 左右，即膜两侧呈等电位状态，记录图形较平坦，故 2 期又称坪或平台期，持续约 100—150ms，使整个动作电位时间延长，这是区别于骨骼肌和神经纤维动作电位的主要特征。但是，窦房结无平台期。平台期形成的机制，是由于此时同时有内向 Ca^{2+} 流和外向 K^+ 流的存在。初期，两种离子流处于平衡状态，随后，内向 Ca^{2+} 流逐渐减弱，外向 K^+ 流逐渐增强。已知心肌膜上有一种电压依从性慢 Ca^{2+} 通道，在 0 期膜去极化到 -40mV 时，慢 Ca^{2+} 通道即被激活，随着时间的推移，Ca^{2+} 通道逐渐失活，K^+ 外流逐渐增加，形成平台晚期，以后 Ca^{2+} 通道完全失活，内向 Ca^{2+} 流终止，外向 K^+ 流进一步增强，平台期延续为复极 3 期。

（4）3 期（复极化期）：2 期和 3 期之间没有明显的界限，在 3 期，细胞膜复极速度加快，膜内电位由 0mV 左右较快地下降到 -90mV，完成复极化过程，故 3 期又称为快速复极化末期，占时约 100—150ms。在 3 期外向钾离子流具有正反馈过程，即 K^+ 的外流使膜内电位向负电性转化，而膜内电位越负，K^+ 外流越快，导致膜的复极化越来越快直到复极化完成。

（5）4 期：是膜复极化完毕、膜电位恢复后的时期。在心室肌细胞或其他非自律细胞，4 期内膜电位稳定于静息电位水平，但离子跨膜转运仍活跃进行。这时期内，把进入细胞内的 Na^+ 和 Ca^{2+} 排出去，把外流出去的 K^+ 摄取回来，恢复细胞内外离子的正常浓度梯度，保持它的正常兴奋性。

自律细胞 4 期自动去极化 自律细胞（窦房结）在 4 期自动去极化。当 3 期复极化达最大复极化电位或最大舒张电位之后，4 期的膜电位并不稳定于这一水平，而开始自动去极化，当达到阈电位水平，即引起一次兴奋，出现一次动作电位。这种现象周而复始，不断兴奋不断产生动作电位。4 期自动去极化是自律细胞产生自动节律兴奋的基础。4 期自动去极化过程，是由于一种逐渐增强的净内向电流，也称起搏电流。主要离子成分为 Na^+，但也有 K^+ 参与，而 Na^+ 通道并非快 Na^+ 通道，不能被河豚毒素阻断，可被铯所阻断。

影响自律性高低的因素，从 4 期自动去极化的角度考虑有三方面：①最大舒张电位的水平，其绝对值越大则达到阈电位水平越慢，自动兴奋发放频率减少，则自律性低；反之，则高。②自动去极化的速度，去极化速度快，达到阈电位水平也快，自动发放频率增加，自

律性高；反之则低。③阈电位水平，即它与最大舒张电位水平的差距，差距大则达到阈电位水平慢，自动发放频率慢，自律性低；反之则高。但上述各因素均限于一定范围内。支配窦房结的交感神经是通过激活 Ca^{2+} 通道，使4期自动去极化加速，而使其发放频率增加，使心率加快。又如奎尼丁和普鲁卡因酰胺可使浦肯野纤维的阈电位上移，因而使其自律性降低。

心肌的兴奋性　心肌细胞接受刺激时能产生兴奋的能力称为心肌兴奋性。可采用刺激的阈值作指标表示兴奋性的高低。阈值大者，兴奋性低；小者则高。从上述心肌电生理可知，兴奋的产生包括静息电位去极化到达阈电位水平以及 Na^+ 通道（以心室细胞为例）的激活两个环节，当这两方面的因素发生变化时，兴奋性将随之改变。这主要是以上两种电位间的距离大小，任一方面或双方都发生改变，必然影响两者间的距离，距离大则不易达到阈水平而兴奋，兴奋性低；反之，则兴奋性高。此外，心肌膜 Na^+ 通道所处的状态也是决定兴奋性的另一因素，并以其被激活为产生兴奋的前提，而 Na^+ 通道并非总是处于可以被激活的状态。Na^+ 通道表现有备用、激活、失活三种功能状态，Na^+ 通道处于何种状态，取决于当时膜电位水平及有关的时间进程。只有当 Na^+ 通道处于备用状态时，才能被激活而产生兴奋。当膜电位处于正常静息电位水平 -90mV 时，Na^+ 通道处于备用状态下，并且是关闭的。当静息电位去极化到达阈电位水平时，其通透性迅速提高并被激活、开放，Na^+ 得以快速从膜外进入膜内。Na^+ 通道激活后，立即迅速失活，即 Na^+ 通透性增高过程终止，此时通道关闭，Na^+ 内流停止，不能被再次激活，只有当膜电位恢复到静息水平时，Na^+ 通道又恢复到备用状态，恢复再兴奋的过程，此过程称为复活。如果静息状态下，膜电位为 -50mV，即处于持续低极化状态时，就不能引起 Na^+ 通道激活，兴奋性丧失。

心肌细胞与神经细胞一样，在发生兴奋后，由于跨膜电位发生了一系列的变化，兴奋性也发生相应的变化，依次经历有效不应期、相对不应期、超常期和完全恢复期。心肌细胞的兴奋性也按上述顺序作周期性的变化，但各期的持续时间与神经细胞完全不同，其不应期比神经细胞长几百倍，以心室肌（快反应细胞）为例说明如下：①有效不应期：正常心室肌从去极化（动作电位0期）开始到复极化（约 -55mV）的这段时间，即使大于阈刺激1 000倍的强大刺激，也不能使膜再次发生任何程度的去极化或兴奋，这段期间称为绝对不应期。膜内电位从 -55mV 左右复极化到 -60mV 的短期内，非常强大的刺激可使膜部分去极化或称局部性兴奋，但不能形成动作电位。这样，从去极化开始到复极化（约 -60mV）止，这段期间均不能引发可传导的兴奋，总称为有效不应期。在此期内，心肌细胞膜快 Na^+ 通道处于失活状态，故不能产生动作电位（图2）。②相对不应期：从心室肌的有效不应期终止到复极化大

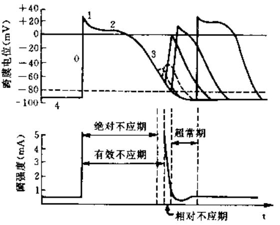


图2　正常心室肌去极化后兴奋性的变化及各个时期引发的动作电位示意图

上图：各个时期所引发的动作电位；

下图：各个时期阈强度变化及兴奋性变化各期的划分

部完成（膜内电位约达 -80mV）的期间内，较强的刺激可使膜去极化，而发生动作电位或可传导的兴奋，此期间称为相对不应期。此时膜的快 Na^+ 通道已能激活，但由于复极化尚未完全，跨膜电位较小，故其动作电位的0期去极化的幅度与速度均较正常为低，兴奋传导较慢；同时，动作电位持续时间较短，不应期也较短。由于此时发生的动作电位传导慢而不应期短，故有利于发生传导阻滞和兴奋折返，导致心律失常（图2）。③超常期：在心室肌相对不应期后，细胞内电位从约 -80mV 继续复极化到 -90mV，即完全复极以前，由于膜电位较完全复极时更接近于阈电位，引起兴奋所需要的阈刺激强度可小于完全复极后引起兴奋所需的阈强度，表明此时的兴奋性高于正常，故称为超常期。此期因兴奋性高，故最易发生期前兴奋，但超常期的跨膜电位仍低于正常值，引发的动作电位其0期去极化的幅度、速度也低于正常，兴奋传导慢于正常，动作电位持续时间较短，不应期也较短（图2），易于发生传导阻滞和兴奋折返。

心肌的传导性　由于心肌是一种功能合胞体，心肌细胞膜的任何部位兴奋，不但沿整个细胞膜传播，而且，可通过闰盘传递到另一心肌细胞，从而引起整个心肌的兴奋、收缩。动作电位沿细胞膜传播的速度，可作为衡量传导性的指标。心脏内兴奋传导过程见“心传导系统”条。

决定和影响传导性的因素有心肌细胞某些解剖结构和电生理特性。心肌细胞胞体的直径，是决定传导速度的主要解剖结构因素。直径较小的细胞内电阻大，产生的局部电流小于粗大的细胞，因此，直径小的细胞传导速度慢，而大的细胞则传导速度快。浦肯野细胞直径最大，兴奋传导速度最快，可达4m/s；窦房结

细胞直径很小,传导速度很慢;结区细胞直径更小,传导速度也最慢,仅 0.02m/s,此种缓慢传导使兴奋在这里延搁(称为房－室延搁),具有重要意义(见"心传导系统"条)。在机体生存过程中,心肌细胞的大小(直径)不会发生明显的变化,因此,它是决定心肌传导性的一个固定因素,对于各种生理或某些病理情况,并不起重要作用。

心肌细胞的电生理特性,是决定和影响心肌传导性的主要因素。心肌细胞兴奋的传导和其他可兴奋细胞一样,通过形成局部电流而实现。故可从局部电流的形成和邻近未兴奋部位膜的兴奋性两方面考虑,但两者又是密切关联的:①动作电位 0 期去极化的速度和幅度:速度愈快,局部电流的形成也愈快,使邻近未兴奋部位迅速达到阈电位水平,故兴奋传导愈快。0 期去极化幅度愈大,与未兴奋部位间的电位差愈大,形成的局部电流愈强,兴奋传导也愈快。可能是由于强的局部电流扩布的距离大,使较远部位也受刺激而兴奋,故兴奋的传导也快。至于 0 期去极化的速度和幅度大小,主要取决于膜的静息电位水平以及 Na^+ 通道开放的速度和数量。正常静息电位情况下,Na^+ 通道不但开放速度快,而且开放数量也多,故动作电位 0 期去极化速度快、幅度也高;若静息膜电位值低下,则产生升支缓慢、幅度低的动作电位。②邻近未兴奋部位膜的兴奋性:兴奋的过程是细胞膜依次兴奋的过程,因此,膜的兴奋性必然影响兴奋的传导。膜的最大舒张电位绝对值与阈电位间的距离,以及膜处于兴奋后的那一时期,例如局部电流落在有效不应期,则不能引起兴奋,导致传导阻滞;如落在相对不应期或超常期内,可引起升支缓慢、幅度小的动作电位,传导速度减慢。

心肌的收缩性 心肌和骨骼肌一样,具有收缩能力,其收缩也是由肌膜兴奋通过兴奋－收缩耦联触发引起的。心肌细胞之间是由闰盘相互连接起来,整个心房或心室各自组成一个功能上的合胞体,产生于心室某处的兴奋,由于闰盘的特殊结构和理化特性,兴奋可在心肌细胞之间迅速传递,引起心室(或心房)所有心肌细胞几乎同步收缩。从参与活动的心肌细胞数目看,心肌的收缩是"全或无"的。心肌收缩的强度变化反映整块心肌收缩强度发生的变化。心肌收缩强度的变化影响心输出量。心肌收缩与骨骼肌收缩的另一差异在于心肌兴奋后有一个较长的不应期。当心室肌兴奋后处于收缩(即缩短)时相,相当于兴奋后有效不应期中,不能接受任何额外刺激,只有在舒张时相,心肌已处于相对不应期或超常期,尚能接受一次额外刺激,产生一次期前收缩。但期前收缩也有其有效不应期,当紧接在期前兴奋之后的一次正常窦房结兴奋传到心室肌时,正好落在期前收缩的有效不应期内,也不能引起心室兴奋和收缩而形成一次脱落,即必须等到下一次窦房结的兴奋传到心室时,才能引起心室收缩。因此,在一次期前收缩之后,往往出现一段较长的心室舒张期,称为代偿性间歇。

钾、钙、钠离子对心肌活动的影响 (1)K^+ 对心肌的影响:K^+ 是心肌细胞内主要的正离子。细胞内外 K^+ 浓度差是形成静息电位的基础,与心肌细胞的生物电现象有密切关系;细胞外 K^+ 浓度的改变对心肌去极化和复极化均有影响,因而能影响心肌细胞的兴奋性、传导性、自动节律性及收缩性。心脏各部分组织以心房对 K^+ 最敏感,希氏－浦肯野系统次之,窦房结最不敏感。

高钾:细胞外 K^+ 增高时,膜内外 K^+ 浓度差减小使静息电位减小,从而使心肌动作电位 0 期去极化的速度和幅度降低。K^+ 增高还可使复极化时钾外向电流(i_K)的通道开放程度和速度增加,因此虽然 K^+ 浓度差减小,i_K 仍增加而使 3 期复极化加速。故心肌动作电位持续时间和有效不应期缩短。高钾对心肌生理特性影响如下:①兴奋性:当血钾浓度轻度升高(约 5—7mmol/L)时,静息电位略减小,使其与阈电位的差距缩短,引起兴奋所需的阈刺激减小,表现兴奋性升高。当血钾浓度明显升高(达到 7—9mmol/L)时,由于静息电位过小,快 Na^+ 通道部分失活而阈电位升高,使兴奋性降低或消失。因此,在血 K^+ 升高的过程中,心脏兴奋性可出现先升高后降低的双相性变化。但若血钾迅速增高,则立即出现兴奋性降低或消失。②自律性:高钾使快反应细胞舒张期 K^+ 通透性增高,慢钾外向电流加大而钠内向背景电流不变,使 4 期自动去极化的速度减慢,自律性降低。高钾对慢反应自律组织窦房结自律性则几无影响。③传导性:高钾对传导性的影响也是双相的。血钾轻度增高(6.0—6.5mmol/L)时静息电位稍减少,0 期去极化速度虽稍降低,但由于静息电位与阈电位的距离减小,故兴奋性的提高仍可使传导加速。因此轻度血钾增高可改善房室传导。血钾进一步升高,静息电位进一步减小,由于 0 期去极化的幅度和速度降低而对邻近组织的刺激有效性降低,导致传导性降低和不应期缩短,心房内、房室间或心室内均可发生传导延缓和单向阻滞,形成兴奋折返而导致心律失常。当血钾浓度超过 8.8mmol/L 时,可出现无心房收缩的"窦－室传导",这是因为心房肌结对 K^+ 敏感而窦房结和结间束则不敏感所致。严重高钾可出现心室纤颤和心室停搏,是钾盐过量或血钾过高导致死亡的主要原因。④收缩性:细胞外高钾时,对心肌收缩功能有抑制作用,这是因为细胞外 K^+ 和 Ca^{2+} 在心肌细胞膜上有竞争性抑制作用,因此当细胞外高钾时,可使动作电位期间 Ca^{2+} 内流减少,心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度难以升高,使兴奋－收缩耦联作用减弱,从而减弱了心肌的收缩能力。

低钾:细胞外低钾时,按 Nernst 方程出现静息电位增大(超极化),但实际观察当细胞外 K^+ 降至低于

3mmol/L 时，却引起静息电位降低，有人认为这种异常反应可能和低钾时膜对 K^+ 通透性的降低有关。由于 K^+ 通透性降低，舒张期 K^+ 外流减小，因此微小的钠内向背景电流，即引起膜的部分去极化。低钾时，平台期钾外向电流减少使 Ca^{2+} 内流增加，于是复极化 2 期（平台期）延长。K^+ 外流减慢也使复极化 3 期减慢而延长，尤以复极末期的延长最为明显，因此有超常期延长。①兴奋性：低钾时静息电位轻度减小，与阈电位的距离缩短，因此阈刺激减小，兴奋性增高。②自律性：低钾使快反应细胞舒张期 K^+ 通透性降低，慢钾外向电流减小而钠内向背景电流不变，使净的内向电流增大，4 期自动去极化的速度加快，自律性增高。低钾对慢反应自律组织窦房结的自律性无影响。③传导性：由于低钾使静息电位减小，动作电位 0 期去极化的幅度和速度降低，而且这时动作电位延长，兴奋传导容易遇到已兴奋心肌尚处于相对不应期，这样不易引起动作电位，而且去极幅度及速度也小，这些都造成传导减慢。④收缩性：细胞外 K^+ 浓度降低，则动作电位过程中 Ca^{2+} 内流增多，收缩性增高。低钾时，由于静息电位轻度减少，使心肌兴奋性增高，并且超常期延长和潜在起搏点的自律性增高，均有利于形成异位节律。传导性降低可形成传导阻滞。传导缓慢和有效不应期缩短则可因兴奋折返而产生异位节律。因此，低血钾时易于产生心律失常。此外，细胞外 K^+ 降低对 Ca^{2+} 竞争抑制作用减弱，Ca^{2+} 内流增加，心肌收缩力增强。综上可见，细胞外低钾对心肌生理特性的影响，与高钾正相反，但静息电位绝对值都是降低的。

(2) Ca^{2+} 对心肌的影响：细胞外 Ca^{2+} 在心肌细胞上对 Na^+ 的内流有竞争性抑制作用，亦称膜屏障作用。Ca^{2+} 主要通过影响 Na^+ 和 Ca^{2+} 的内流而改变动作电位过程和心肌生理特性。

高钙：细胞外高钙对 Na^+ 内流的抑制作用增大，使阈电位上移（负值减小）。高钙亦使膜内外 Ca^{2+} 浓度差增大，复极化 2 期（平台期）的慢钙内向电流增加，使平台电位偏于正电位。但由于高钙可能有增加膜对 K^+ 的通透作用，故使复极化加速平台期缩短，因此高钙时动作电位时间和有效不应期均缩短。①兴奋性：高钙时，由于阈电位上移，使引起兴奋所需的阈刺激增大，兴奋性降低。②自律性：细胞外 Ca^{2+} 浓度增高，由于钙、钠竞争性抑制作用，使快反应细胞舒张期钠内向背景电流减小，自动去极化速度减慢。4 期自动去极化速度减慢和阈电位的上移，均使快反应细胞的自律性降低。③传导性：由于细胞外高钙抑制 Na^+ 的内流，使 0 期去极化的速度和幅度降低，加上阈电位上移兴奋性降低，均使传导性降低。④收缩性：细胞外 Ca^{2+} 浓度增高，则 2 期时 Ca^{2+} 内流增多，收缩性增高。

高血钙或静脉注射钙制剂可引起室性期前收缩、心动过速或纤维性颤动。这可能与高钙引起传导性降低和不应期缩短而形成兴奋折返有关。

低钙：与细胞外高钙的作用相反，低钙时对 Na^+ 内流的抑制作用减弱，使阈电位下移，引起兴奋所需的阈刺激减小，故兴奋性增高，低钙并使快反应自律细胞舒张期钠内向背景电流增大，4 期自动去极化加速。4 期自动去极化加速和阈电位下移均使自律性增高。低钙又使 0 期快钠内向电流增大，而 0 期去极化速度和幅度增加。0 期去极化加速和阈电位下移均使兴奋性的扩布加快，传导性增高。低钙时，由于细胞内外 Ca^{2+} 的浓度梯度较小，复极化 2 期慢钙内向电流减小而时间延长，故使动作电位时间和不应期延长。Ca^{2+} 内流减少则使收缩性降低。细胞外 Ca^{2+} 浓度很低时，快 Na^+ 通道变得容易失活，使动作电位幅度和变化速度都减小，使传导发生障碍，加之这时不应期变得长短不齐，这些都可造成低钙时心律失常。

(3) Na^+ 对心肌的影响：Na^+ 是细胞外的主要正离子，细胞外 Na^+ 浓度的改变主要影响动作电位的去极化过程，对静息电位无明显影响。

高钠：细胞外 Na^+ 浓度升高使膜内 Na^+ 浓度差增大，Na^+ 内流加速。Na^+ 内流加速引起兴奋所需的阈刺激减小，故兴奋性升高。舒张期钠内向背景电流增大使 4 期自动去极化加速，故自律性升高。0 期快钠内向电流加大，则 0 期去极化速度和幅度增加，使传导性增高。因此静脉注射氯化钠或乳酸钠可改善高血钾或奎尼丁所致的房室传导阻滞或心室内传导阻滞。

细胞外高钠可竞争性抑制 Ca^{2+} 内流，使收缩性降低。

低钠：细胞外 Na^+ 浓度降低，则 Na^+ 内流减慢，引起兴奋所需的阈刺激增大，故兴奋性降低，低钠使舒张期自动去极化速度减慢，故自律性降低。由于 0 期去极化速度和幅度减慢，故传导性降低。

细胞外低钠时，2 期 Ca^{2+} 内流增加，故使收缩性增高。

上述 Na^+ 对心脏功能的影响，只有当细胞外 Na^+ 浓度变化非常大时才会引起，而这样大的变化在整体内是不大可能发生的，因此由高钠或低钠引起的心律失常在临床上不易见到。

神经递质对心肌活动的影响 心肌受迷走神经和交感神经支配，它们的末梢分别释放乙酰胆碱和去甲肾上腺素。

(1) 乙酰胆碱对心肌活动的影响：乙酰胆碱通过激动心肌细胞膜上 M 型胆碱能受体，产生负性变力、负性变时和负性变传导性等效应。它主要是普遍提高心肌细胞膜上 K^+ 通道的通透性，促进外向 K^+ 流，是迷走神经的心肌效应的主要机制。K^+ 外流的增加通过下列几个环节影响心肌电活动：①静息状态下，K^+ 外流的增加将导致静息电位绝对值的增大，因而静息电位与阈电位的差距扩大，心肌兴奋性下降。②在窦

房结细胞，复极过程中 K^+ 外流增加的结果是使最大复极电位绝对值增大；另一方面，其4期因对 K^+ 通透性增加而使 I_K（K^+ 外流）衰减过程减弱，自动除极速度减慢，这两方面作用使窦房结自律性降低，心率因而减慢。③复极过程中 K^+ 外流增加导致复极加速，动作电位时程缩短，有效不应期也相应缩短，由于动作电位时程缩短，每一动作电位期间进入细胞内 Ca^{2+} 量相应减少，也有报道乙酰胆碱有直接抑制 Ca^{2+} 通道的作用，细胞内 Ca^{2+} 量减少可致心肌收缩力减弱。此外，在迷走神经兴奋时，由于迷走神经末梢释放的乙酰胆碱对房室交界处 Ca^{2+} 通道的抑制作用，因而可表现房室交界慢反应细胞动作电位幅度减小，兴奋传导减慢。

(2) 去甲肾上腺素对心肌活动的影响：去甲肾上腺素通过与心肌细胞膜上β肾上腺素能受体相结合，产生正性变力、正性变时和正性变传导性效应。它除通过明显增加对 Ca^{2+} 通透性外，还通过其他机制调节心肌电生理特性，其机制如下：①去甲肾上腺素能加强自律细胞4期的跨膜内向电流 I_f，使4期自动除极速度加快，自律性增高。②在慢反应细胞，由于0期 Ca^{2+} 内流加强加速，其动作电位上升速度和幅度均增加，房室交界区兴奋传导速度加快。③去甲肾上腺素能使复极相 K^+ 外流增快，从而使复极过程加速，复极相缩短，不应期相应缩短。不应期缩短表明0期离子通道复活过程加快，使心率增加。

心肌膜离子通道

心肌膜离子通道（ionophore of cardiac muscle）是指心肌细胞膜内外两侧离子因浓度差或电位差，而被动跨膜扩散时所通过的通道称为心肌膜离子通道。离子是否能通过心肌膜，取决于该离子所流经的特定的离子通道是否开放，以及开放时通透性的高低。在心肌细胞动作电位的发生过程中，有一系列的离子通道按一定顺序依次开放，从而引起一系列离子跨膜扩散运动。通道开放时间的长短以及通透性高低，也造成跨膜离子流的变化，各种跨膜离子流的总和是心肌细胞跨膜电位变化的基础。离子通道有两个基本特征，一是有选择性通透性，二是通道的开放、闭合由门所控制。如快钠通道（i_{Na}），只允许 Na^+ 通过，其他离子不能通透。而有些离子通道则选择性较差，如慢钠通道（i_{si}），除 Na^+ 能通过外，尚允许 Ca^{2+} 通过。使离子通道的开放、闭合的因素又可分两类：一类通道的开闭取决于跨膜电位水平，称为电位操纵型通道，如快钠电子流（i_{Na}）通道，慢内向离子流（i_{si}）通道，不依从时间的背景钾离子流（i_{K1}）通道，以及依从时间的钾离子流（i_K）通道等。另一类通道是由于离子浓度改变或化学物质导致开放的，称为激动剂操纵型通道。例如由于细胞内 Ca^{2+} 超负荷引起的一过性内向离子流（i_{ti}）通道以及由乙酰胆碱引起的外向钾离子流通道等。在动作电位的发生机制中，电位操纵型离子通道起着主要作用，离子通道开放时，即有离子流发生，离子流有内向离子流和外向离子流之分。

内向离子流 一般以正电荷移动方向确定跨膜电流方向，因此正离子内流或负离子外流都称为内向离子（电）流，它使膜内电位上升趋向于正，起去极化作用；与心肌细胞动作电位有关的内向离子流有：①I_{Na}，称为快钠内向（电）流，存在于快反应细胞，是引起反应细胞0期去极化的内向电流的离子基础。②I_{si}，称为缓慢内向电流，是细胞外 Ca^{2+} 和小部分 Na^+ 通过膜的慢通道内流，在快反应细胞，此内向电流使膜内电位保持于较高水平，参与2期平台期的形成和维持。慢反应自律细胞4期自动去极化，晚期也包括它的作用在内。③I_f，称为超极化激活的非特异性内向离子流，由 Na^+（和 K^+）携带，存在于自律细胞4期，I_f 是决定浦肯野快反应自律细胞起搏活动的主要离子流，而在窦房结慢反应自律细胞起搏活动中，其作用不如 I_K 衰减。

外向离子流 正离子外流或负离子内流都称为外向离子流，它使膜内电位变负，起复极化作用，外向电子流有：①I_{K1}，存在快反应型细胞，是决定快反应工作细胞静息电位时离子流，在复极化2期和3期起复极作用。②I_K，这种外向电流主要由 K^+ 携带，不是单纯的，也有 Na^+ 参加，故又称 I_K。在快反应细胞复极3期起重要作用，也就决定着浦肯野细胞的最大复极电位，I_K 也存在于慢反应自律细胞，促使膜复极化，到4期呈进行性衰减，是形成4期去极的主要离子基础，I_{to} 是快反应细胞1期复极化的离子流，主要有 K^+，也有 Na^+ 参与。

心动周期

心脏每收缩和舒张一次即构成一个心动周期（cardiac cycle）。每一心动周期中心脏射血一次。在一个心动周期中，首先是两心房收缩，继而两心房舒张。当心房开始舒张时，两心室也几乎同时进行收缩，然后两心室舒张。接着心房又开始收缩，进入下一个心动周期。在通常的心动周期中，心肌收缩时间比舒张时间为短。如以成人平均心率每分钟75次计算，则每一心动周期平均为0.8s，其中心房收缩期约为0.1s，舒张期约为0.7s，心室收缩期约为0.3s，舒张期约为0.5s，它们之间的关系如图1所示。如心率增快，心动周期缩短，则收缩期和舒张期都缩短，但舒张期的缩短更显著。由于心室的舒缩活动是推动血液的主要力量，因而通常所说的心缩期是指心室的收缩期，心舒期是指心室的舒张期。

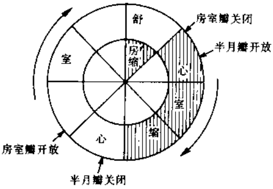


图1 心动周期
(圆的每一等分相当于 0.1s)

分期 在一个心动周期中,心房和心室肌肉有次序地收缩和舒张,使心腔内的压力和容积发生有规律的变化,这种压力的变化是推动血液流动的动力,当心内压力变化时,心内的瓣膜也随着有规律地启闭,使血液沿着一定的方向流动。如以心室的舒缩活动为中心,可将整个心动周期分成 8 个时相。各时相的心内压力、容积改变、瓣膜启闭和血流等情况如图 2。

等容收缩期 心室肌的收缩较心室的电兴奋稍晚,由于心室肌几乎是同时进入收缩的,故心室肌收缩时心室内压力迅速增高,当心室内压高于心房内压时,心室内血液推动左右房室瓣(二尖瓣和三尖瓣)而使其关闭。由于乳头肌与腱索拉紧房室瓣,阻止其向上翻入心房,且房室交界处环行肌的收缩,缩小了房室交界处的口径,这些都使血液不致倒流入心房。房室瓣关闭后室内压继续急剧上升,但在心室内压未超过主动脉压(心舒期末主动脉压约为 10.6/kPa)和肺动脉压(心舒期末肺动脉压约为 1.06kPa)前,半月瓣仍处于关闭状态。在这段极短时间内(在人体约为 0.04—0.06s),房室瓣与半月瓣均关闭,心室腔内的血液量不变,心室肌纤维长度或心室容积也不变,而仅有心室肌张力或心室内压力的迅速增高,故称等容收缩期。

快速射血期 心室肌继续收缩使左、右心室内压力继续上升,终于超过主动脉压和肺动脉压,于是两侧半月瓣被打开,血液在此期内迅速射入主动脉和肺动脉内而心室容积迅速缩小。此时血液进入主动脉的速度远远超出血液流出动脉进入微循环的速度,使心室压与主动脉压仍继续上升,一直持续到主动脉压力曲线的顶峰。此期约为 0.11s,只占心缩期的 1/3 左右,是每一个心动周期中有血液进入主动脉的时期。

减慢射血期 此期心室收缩力量和室内压开始减小,这时射血速度减慢,而血液流出动脉的速度较快,于是动脉血压稍有下降。在此期结束时,心室内压可略低于主动脉内压而血液仍可继续流入动脉,心室容积也继续减小直达最低。此期历时约为 0.14s,然后心室开始舒张。

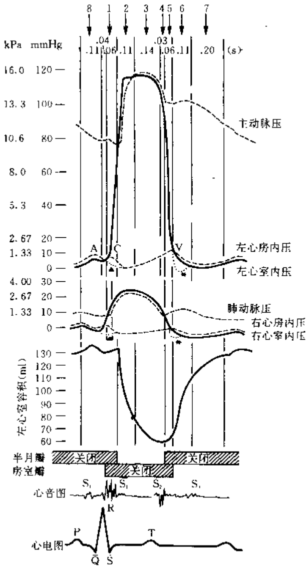


图2 心动周期各时相的心内压力、容积的改变,以及瓣膜启闭和血流变化情况

舒张前期 心室收缩结束便开始舒张,室内压急速下降,左心室压原已略低于主动脉压,而右心室压亦迅速降到低于肺动脉压,此时两侧半月瓣即关闭,阻止血流倒流入心室。从心室收缩结束到半月瓣关闭这一段时间称为舒张前期,历时约为 0.03s。

等容舒张期 半月瓣关闭时,心室内压仍然高于心房内压,房室瓣仍然关闭。当心室内压继续下降到低于心房内压时,房室瓣才开放,从半月瓣关闭到房室瓣开放这段短促时间内,心室肌张力迅速减小,心室内压迅速下降,而心室容积改变极小。称为等容舒张期,历时约为 0.06s。

快速充盈期 房室瓣开放后,心室容积迅速扩大,心室内压明显低于心房内压,这时,积聚在心房和大静脉的血液被心室"吸引"而迅速流入心室,故称快速充盈期,历时约为 0.11s,静脉血液回心主要在这段时间。

减慢充盈期(舒张后期) 随着心室血液的充盈,心室容积增大变慢,静脉内血液经心房回流入心室的

速度逐渐减慢，直到心房开始收缩之前。这一段时期称为减慢充盈期，历时约为 0.2s。

房缩期 在心室舒张的末期，心房收缩，心房内压升高，在心室舒张期的最后一段时间协助血液流入心室，心房收缩历时约 0.1s，随后心房舒张，至下一次心室等容收缩开始，又进入一个心动周期。

压力变化和容积变化 从心动周期中心室、主动脉和心房内压力变化的曲线图中可看出，其中变化最显著的是心室压力曲线，特别是左心室压力曲线。正常人体左心室舒张末期压力平均约 1.2(0.67—1.6) kPa，在等容收缩期内压力急剧上升，至快速射血期达最高峰。一般心室射血速率为 42L/min，约在心室收缩开始后 0.1s，心室内压尚未达顶点时射血速率最高。心脏收缩产生强大的心室内压，是心脏向动脉射血的动力。心室舒张后，心室内压急剧下降，在心舒早期室内压低于房内压，心室血液的充盈主要是在这段时期从心房被"吸引"进入心室的。因此无论心脏射血或充盈血液均有赖于心室肌的功能，当心室停搏或发生纤维颤动时，血液循环将立即停止，导致机体死亡。心脏每搏输出量与心舒末期容积之比称为射血分数，射血后尚存留在心室内的血量称为残余血量。

在安静时人体心室舒张末期，估计右心室容积约为 137ml，左心室约为 120ml，而心室每搏输出量约为 60—80ml，即射血分数约为 50%—60%，残余血量约为 50—60ml。

在心室快速射血期，大量血液快速压入主动脉而不能及时流出，这时血管扩张，主动脉内血压急速上升，在随之而来的减慢射血期内，血液进入动脉比流出动脉慢，动脉血压下降。心舒期开始时主动脉瓣关闭，主动脉内倒流的血液撞击主动脉瓣而弹回，动脉压曲线出现一个小的上升波动，但在整个心舒期内主动脉压是逐步下降的，依靠射血时扩张的主动脉血管弹性回缩释放的能量，推动血液持续不断地向前流动。

在心动周期中心房内的压力变动较心室为小，如图 2 所示。左心房压力曲线具有三个正波，心房收缩时房内压升高，称为 A 波，随着心房舒张，曲线下降。当心室收缩时，关闭的房室瓣凸入心房，又使房内压升高形成 C 波(C 波亦可能缺如，如图 2 中▲点线所示)。随着心室射血时体积的缩小，心底向下移动，扩大了心房的容积，使房内压又行降低。以后随着静脉血液回流入心房量的增加，房内压持续地升高而形成 V 波，直到等容舒张期末为止。此时房室瓣开放，血液迅速进入心室，房内压曲线又行下降。右心房压力曲线与左心房相似而波形略小，右心房的搏动波可沿静脉管壁传到各个大静脉，例如颈静脉压力曲线在心动周期中亦表现与心房压相似的波形。人左、右心房压力分别平均为 1.1kPa 与 0.4kPa。由于心房肌较薄，收缩时间又短，通过心房的收缩将血液射入心室的量较小，约为总充盈量的 10%。当心率加速(心舒期缩短)或房室瓣狭窄时心房收缩对心室血液的充盈可发挥较大的作用。机体发生心房纤维颤动时，虽然心房已不能正常收缩，心室的充盈量可能稍有减少，可不影响正常生活，但这时运动的耐力则受到限制。

右心房和腔静脉的压力曲线除具有三个小的正相波外，还有两个负相的波：X 波和 Y 波。当心房收缩时，房内压升高，随着心房肌的舒张，压力回降，形成 A 波，随后心室收缩，室内压升高，关闭的房室瓣受心室内血液的冲击，导致房内压升高，形成 C 波，随着心室的射血，心室容积缩小，心底向下移动，房室瓣亦被下移，导致心房容积扩大，房内压下降，形成 X 降波。

心输出量

心输出量(cardiac output)是指心室射入大动脉的血量，是评价循环系统效率高低的重要指标。左右心室射出血量基本相等。由于计算单位不同，分为每搏心输出量及每分心输出量。每搏输出量(stroke volume)是指心室每搏输出的血量，常简称搏出量，而每分钟输出的总血液量称为每分心输出量，它可用搏出量乘以心率计算，通常所谓心输出量即指每分心输出量。

正常时在同一时间内，流入左心与右心的血量大致相等，其输出的血量也大致相等，但支气管循环有极少量血液直接进入肺静脉，心脏最小静脉也有部分血流直接流入左心室，故左心室输出量略多于右心室输出量，约占左心输出量的 1%—2%，可略而不计。

心输出量的正常值 静息状态下人体每搏心输出量约为 70ml(60—80ml)，如果心率为每分钟 75 次，则每分心输出量约为 5000ml(4 500—6 000ml)。心输出量在很大程度上和全身组织细胞的新陈代谢率相适应。机体在静息时，代谢率低，心输出量少；在劳动、运动时，代谢率高，心输出量亦相应增加，以满足全身新陈代谢增强的需要。人体静息时的心输出量和基础代谢率一样，也与体表面积相关(亦有认为与体重 3/4 次方成比例)。为了便于在不同个体之间进行比较，一般多采用空腹和静息时每一平方米体表面积的每分心输出量即"心指数"(cardiac index)为指标：

$$\text{心指数}(\text{L/min}\cdot\text{m}^2)=\frac{\text{每分心输出量}(\text{L/min})}{\text{体表面积}(\text{m}^2)}$$

一般身材成年人的体表面积约为 1.6—1.7m^2，静息时每分心输出量为5—6L，故其心指数约为3.0—3.5L/min·m^2。

在不同生理条件下，单位体表面积的代谢率不同，其心指数也不同。一般年龄在 10 岁左右时，静息心指数最高，可达 4L/min·m^2 以上，以后随年龄增长而逐渐下降，其下降速率平均约为每增长一岁下降 0.24ml/min·m^2，到 80 岁时其静息心指数接近于 2L/min·m^2。

2
少

新生婴儿的静息心指数较低，约为 2.5L/min·m²。从性别来看，由于女性的基础代谢率一般较同年龄的男性为低，故女性的心指数一般较男性低 7%—10%。运动可增加心输出量，良好训练的运动员运动时的心输出量可较静息时增加 6 倍，即可达 30L/min 以上。体位变化如人体从卧位转为坐位，其心输出量降低 5%—20%。如从卧位或坐位被动地（不让其有肌肉收缩）转为直立体位，其心输出量可降低 20%—30%。体温和气候因素亦可影响心输出量。

心输出量的测定方法 对人体心输出量的测定迄今无精确而简便的理想方法，目前采用的有下列几种方法：

Fick 法 通过测定单位时间内经过肺循环的血量来测定心输出量。应用 Fick 原理以测定心输出量时，发觉经过肺进入血循环的氧几乎是理想的指示物质，因为肺部摄氧速率以及肺部两侧血氧浓度都容易测定，故测定心输出量的公式即成为：

$$\text{心输出量(ml/min)} = \frac{\text{肺摄氧量(ml/min)}}{\text{动脉血含氧量 − 静脉血含氧量 (ml/ml 血)}}$$

例如，测得被试者每分钟摄入氧量为 250ml，如果该时间内其动脉血含氧量为 0.2ml/ml 血，静脉血含氧量为 0.15ml/ml 血，则每分钟流过肺循环的血量即每分心输出量为 5 000ml。

此法虽为心输出量测定的标准方法，然采用混合静脉血时需进行心导管插入以采取右心室或肺动脉的血液，操作不便且带有一定危险性，从而限制其广泛采用。

指示剂稀释法 此法系选用一定量（假定为 Xmg）无害、不易透出毛细血管并易于定量的物质，例如某些染料或放射性核素等，将其迅速注入大静脉中，经不同时间后从外周动脉采取血液样品以测定该物质在动脉血中浓度的变化。当注入染料经一定时间后动脉血内开始出现染料，继而其浓度迅速上升而达到最高点，以后又逐渐下降，然而由于染料的再循环，动脉血内染料浓度回升，不可能一次而达零点。可用曲线下降坡度外推法或用半对数坐标绘图法而得到零点浓度的时间。再计算这段时间内动脉血中所含染料的平均浓度（$\bar{C}$），假定 Q 为肺循环血流量，则：

$$Q(\text{ml}) = \frac{\text{Xmg(染料注入量)}}{\bar{C}\text{mg/ml(动脉血染料平均浓度)}}$$

由此式即可算出每分钟心输出量。例如 5mg 染料注入后 6s 在动脉血内出现，第 12—13s 浓度达最高点，据外推法到第 30s 浓度到零，通过实测在此 24s 内动脉血中染料的平均浓度如果是 0.25mg%，则得：

$$\text{每分心输出量} = \frac{5}{0.25 \times \frac{24}{60}} \times 100 = 5\,000\text{ml/min}$$

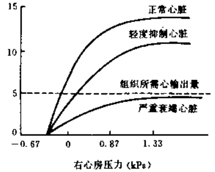
过去常用的染料是伊文思蓝（T1824），目前用得最多的是"心脏绿"（cardiogreen 或 fox green），此染料可避免伊文思蓝的某些缺点。

此法较易操作，无需插心导管，也无需测定氧耗量，故在人体上用指示剂稀释法测定心输出量，逐渐代替了上述 Fick 法，特别对婴儿、心脏病患者更为广泛应用。

近年来国内报道试用非伤害性胸部阻抗法测定心搏出量和心输出量，在一定条件下此法尚有一定的可靠性和重复性，可为今后临床应用提供实验基础。

决定心输出量的基本因素 决定心输出量的最基本因素有二：一是心脏本身的射血能力；二是外周循环因素，具体表现为静脉回流量。在调节心输出量过程中，一般来说，心脏主要控制每分输出量的最高水平或称"容许输出水平"；而影响静脉回流量的外周循环因素主要控制静息时心输出量的实际水平。外周因素主要包括外周血管的扩张度和血管床的充盈度。

心脏射血能力对心输出量的影响 一般健康成人安静时每分心输出量约 5—6L，事实上机体安静时心脏的最大输出量（容许输出量）可高达 13—15L/min，只要外周循环回心血量增加，心输出量即相应增加，即使排除了神经的增强作用，心输出量仍可达到容许输出水平。这说明健康心脏的射血能力远超过其静息时实际射血水平，有很大贮备力量。可用"心脏功能曲线"或称"心输出量曲线"来说明这个基本现象。如图中曲



心脏功能曲线图
（示心输出量与右心房压力的关系）

线表明，心输出量取决于右心房压力，在一定范围内，随着右心房压力的增大，可见心输出量增加，其原因是由于右心房压力愈大，则进入右心室的血量愈多，因而使心舒末期心室容积愈大，即心肌纤维的"初长"较长，从而使心室射血力量增强，输出量增加。当心脏射血能力已达容许水平时，右心房压力再增加，心输出量不再增加，此时曲线呈平台状。如图中"正常心脏"曲线所示，当右心房压力超过大气压（定为 0 点）约 0.53kPa 时，心输出量可达 13L/min，即达容许输出水平；当心房压力为 0 时，此时心输出量约为 5L/min，此为正常机体静息代谢所需的心输出量实际水平可见静息机体正常

心脏的射血量远低于其容许输出水平。此时如果要提高心输出量,其限制因素显然不在心脏本身,而在于增加右心房压力即增加静脉回流量。从"轻度抑制心脏"曲线可见,当右心房压力约 0.53kPa 时,此时心输出量每分钟可达 9L,超过安静机体组织代谢所需的心输出量水平。从"严重衰竭心脏"曲线可见,即使在其最高心输出水平,仍然不能满足安静机体组织所需的心输出量。换言之,心脏已衰竭到不能射出机体代谢所需的心输出水平,此时心输出量的容许水平已下降到低于实际所需的输出水平。从图中曲线还可见到,当在同一右心房压力水平时,心脏功能愈健全,心肌收缩力愈强,则输出量愈多。

心输出量的容许水平不是固定不变的数值,它经常受到各种生理和病理因素的影响而变化。例如,心交感神经兴奋可使人体心输出量的容许水平从正常静息时的 13—15L/min 提高到 25L/min 左右。这是由于心交感神经兴奋增加了心缩频率和心缩强度的结果。剧烈运动时心输出量可高达 25—35L/min,甚至更高。此外,长期的运动锻炼,代偿性心室肥大都可增强心脏射血能力,从而提高心输出量的容许水平,这种调节也称为等长自身调节。凡能在相同右心房压力下射出血量较正常为多的心脏称为"高效心脏";反之,在同一右心房压力下,心脏的输出量较正常心脏的输出量为低的称为"低效心脏"。

静脉回流量对心输出量的影响 静脉回流量愈多,则舒张末期心室容量愈大,心室肌纤维"初长"增加,心肌收缩力增强。在其他条件不变的情况下,搏出量增加,此现象称为 Frank-Starling 原则,属"异长自身调节"。人体静息状态下,静脉回心血液也只有 5L/min,心输出量约 5L/min,而心脏泵血最大能力可达 25—30L/min。静脉回流只要不超过心脏泵血的最大值,则心输出量与静脉回流量基本平衡。因此,在生理情况下,心输出量实际上受静脉回心血量控制。机体在运动时,骨骼肌的收缩和舒张促进静脉回心血量增加,加上神经和体液的调节,心率加快,心肌收缩力加强,心输出量大增,最高可达 30L/min。当心脏泵血能力下降,心输出量也就要减少,可低于 5L/min,此时心脏不能把从静脉回到心脏的血液全部泵出,造成循环功能障碍。在这种情况下,静脉回心血量就不能控制心输出量。因此,心脏的最大泵血能力决定于心脏本身的收缩能力,而静脉回心量仅是个条件。体循环血管的充盈程度和血管对血流的阻力,是调节血流量的主要因素,例如在保持血管对血流阻力恒定的条件下,静脉回心血量取决于体循环的充盈压与右心房压的差。如交感神经活动增强,血管平滑肌收缩,血管容积减小,血管内充盈压升高,可使静脉回流增多,心输出量也增加;反之,在失血或支配血管平滑肌的交感活动降低时,血管充盈压降低,静脉回流减少,心输出量也减少。另外,人体静息状态下,右心房压约为 0.6kPa,毛细血管静脉端血压约为 2.0kPa,两者差约 1.4kPa。当体循环中压力不变时,如右心房压力愈高,则压力差愈小,此时静脉回流愈小;反之,如右心房压力愈低,则压力差愈大,在一定范围内静脉回流愈多。当右心房压力约 0.93kPa 时,静脉回流等于 0,血流即停止。当右心房压力降低到 0 时起,出现静脉回流量的平台期,即此后右心房压力再降低,静脉回流量不再增加。这是由于此时右心房压力低于大气压力,胸腔入口处的静脉因负压而管壁塌陷,血流阻力加大,静脉回流量不会再增加。从体循环特点来考虑,足够的静脉回流入右心房,以维持正常的心输出量 70% 左右,静脉血管阻力又低,因此,静脉血管容量的改变将显著地影响静脉回流量,例如人在少量失血后,通过反射性调节,使静脉血管收缩,血管容量缩小,促使足够的静脉血回流入右心房,以维持正常的心输出量。除上述运动时骨骼肌收缩促使静脉回流增加,呼吸的吸气过程使胸膜腔内压下降,右心房压和近心端的大静脉压也降低,也有利于静脉的回流。呼吸加强时,则胸膜腔压下降更多,对静脉回流入心更有利。

动脉系统血流阻力对心输出量的影响 当动脉血压维持在正常而稳定的条件下,心输出量与血管系统特别是动脉系统血流阻力有关。对于心脏射血来说,血管阻力减小时,心脏射血阻力减小,搏出量就增多。故动脉系统阻力降低,将提高心室搏血效率。某些中药有效成分如槲皮素等具有降低血管阻力的作用。当心室泵血功能不变时,外周阻力的降低往往导致动脉舒张压的降低。心脏收缩时,主动脉瓣开放较早,舒张期主动脉瓣关闭延迟,结果心室射血有效时间延长,搏出量亦相应增多,这是由于心室收缩产生的能量,用来克服阻力的部分减小了,有更多的能量用来推动血液进入动脉系统,提高了心室泵血效率,增加搏出量。如血管系统阻力降低,则静脉回流量也增多,为使心输出量增多提供条件。

心率对心输出量的影响 健康成人心率约70次/min,变动范围为 50—200 次/min,(每分)心输出量为搏出量与心率的乘积,因此,心率的快慢必然会影响心输出量,心率加快是增加心搏出量的有效因素。然而,心率过快,舒张期缩短过多,影响心室血液的充盈,使搏出量减少过多,尽管心率加快,并不能使心输出量增加。如心率超过 150 次/min 时,搏出量仅为正常量的一半,心输出量仍可能不变,但心脏作功增加了。运动员由于平时的训练,心脏收缩和舒张的速度都加快,其心脏贮备较正常人为大,因此,运动员的心率达到 200 次/min 时,心输出量仍会增加。从理论上讲,心率变慢,心输出量随之减少,然而,心率减慢时,由于心室充盈期延长,回心血量增加,搏出量增加,故心输出量不一定减少,但当心率低于 40 次/

min 时，心输出量就要减少，这是因为心室舒张期过长，心室充盈早已接近限度，不能再增加充盈量及搏出量，可见心跳频率最适宜时，心输出量最大，而心作功又最小，达最适水平。

心室可扩张性或顺应性对心输出量的影响 心室舒张时，接受静脉回心血液，其容受量除取决于有效充盈压外，还受心室可扩张性的影响。心室可扩张性即指在跨壁压作用下，其容积可扩张的程度，亦称心室顺应性，计算公式为：

$$顺应性(C)=\frac{容积变化值\triangle V/(ml)}{压力变化值\triangle P(kPa)}$$

顺应性大，即在单位压力变化下，所能容受的血量多，搏出量也就增多；相反，顺应性小时，搏出量就减少。当左心室舒张期顺应性降低，将引起左心房内血量增多，压力也就升高，继而引起肺循环高压，右心室搏血负担加重等后果。决定左心室顺应性的因素，主要是心室壁的硬度、厚度等物理因素。当左心室壁的非收缩性组织增多时，室壁硬度增加，可扩张性降低，顺应性减小，心脏泵血能力也下降，可见用顺应性评定心脏功能具有临床意义。

心脏作功 心室收缩一次所作的功称为每搏功。

每搏功 = 搏出量 ×（射血期左心室内压 − 左心室充盈压）+ 动能

动能 $=\frac{1}{2}mV^2$（即 $=\frac{1}{2}$ 血液质量 × 流速^2）。

心脏作的功供给血液在心血管内所消耗的能量用，即心脏作功所释放的能量转化为压强能和血流的动能，血液才能循环流动。计算时可用平均动脉压替代射血期左室压，用左室舒张末期压或平均心房压替代充盈期左室压约0.8kPa(6mmHg)，每搏功单位为 g·m，每搏功乘以心率即为每分功，单位为 kg·m/min，其具体计算如下：

每搏功(g·m) = 搏出量(cm³) × $\frac{1}{1000}$ ×（平均动脉压 − 平均左房压）mmHg × 13.6g/cm³

设搏出量为 70ml，收缩压 16kPa(120mmHg)、舒张压 10.6kPa(80mmHg)，心率 75 次/min，则每搏功 = 70 × $\frac{1}{1000}$ × (93.3 − 6mmHg) × 13.6 = 83.1g·m

每分功(kg·m/min) = 每搏功 × 心率 × $\frac{1}{1000}$ = 6.23kg·m/min

右心室搏出量与左心室相等，但肺动脉平均压仅为主动脉平均压的 1/6 左右，故右心室作功量只有左心室的 1/6。用作功量来评价心脏的泵血功能是很有意义的。因为心脏收缩不仅仅是排出一定量的血液，而这部分血液具有很高的压力以及很快的流速。在动脉压增高的情况下，心脏要射出与原先同等量的血液，就必须加强收缩，如果不加强，搏出量就会减少。心肌的耗氧量与心肌的作功量是相平行的，其中心输出量的变动不如心室射血期压力和动脉压的变动对心肌耗氧量的影响大。因此，作为评价心脏泵血功能的指标，心脏作功量要比单纯的心输出量更为全面。

心力贮备 心输出量随机体代谢需要而增加的能力称为心力贮备（cardiac reserve）或称心泵功能贮备。已如前述，健康成年人静息状态下，心率 75 次/min，搏出量约 70ml，心输出量为 5L 左右。强体力劳动时，心率可达 180—200 次/min，搏出量可增加到 25—30L，为静息时的 5—6 倍，表明健康人心脏泵血功能有一定的贮备力量。心脏的贮备能力取决于心率和搏出量可能发生的最大、最适的变化程度。心脏能够达到的最大输出量反映心脏健康程度，心力贮备的大小反映心脏泵血功能对代谢需要的适应能力。某些训练有素的运动员，心脏的最大输出量远比一般人为高，可达 35L 以上，为静息时的 7 倍。坚持体育锻炼可使心肌纤维增粗，心肌收缩力增强，因而收缩贮备增加；同时，心率贮备也增加，从而增进了心脏健康，提高了心力贮备；相反，某些心脏疾患的病人，静息时心输出量与健康人没有明显差别，尚能满足静息时的代谢需要，但在代谢活动增强时心输出量不能相应增加，而不能满足代谢的需要，严重时可发生心力衰竭。

心音

心音（heart sound）是在心动周期中，心肌收缩、瓣膜开闭、血液加速和减速对心血管壁的加压和减压作用，以及形成的涡流等因素引起的机械振动，通过周围组织传递到胸壁，用听诊器在胸壁一定部位听到的声音。用换能器将这些机械振动能转换成电信号，记录下来便是心音图。

正常心脏共有 4 个心音，即第一心音、第二心音、第三心音和第四心音。多数情况下，只能听到第一和第二心音，在某些健康儿童和青年人也可听到第三心音，40 岁以上的健康人也可能出现第四心音。

第一心音 发生在心缩期，为 40—60Hz 的浊音，音调低，持续时间相对较长，在心尖搏动处（左侧第五肋间隙锁骨中线上）听得最清楚，它包括 4 个成分：①心肌收缩引起的低频、低振幅的振动。②由二尖瓣关闭和左侧房－室血流突然中断所引起高频、高振幅的振动。③由三尖瓣关闭和右侧房－室血流中断所引起高频、高振幅的振动；也可能由主动脉瓣开放及心室射血的血流冲击主动脉根部而产生。④第四个成分可能是心室射血，引起大血管扩张及产生涡流而发生的低频振动，以及由于房室瓣突然关闭所引起的振动。第一心音或心音图第一心音第二个成分，标志心室收缩期的开始。第一心音的响度取决于心室肌收缩力量以及心室收缩开始时房室瓣的位置。心室收缩力愈强，

第一心音愈响；房室瓣位置愈开得大，瓣膜关闭时所造成的振动也愈大，第一心音就亢进。

第二心音 发生在心脏舒张期，频率为60—100Hz，频率较高，持续时间较短。心音图上，第二心音也包括4个成分。第一成分在主动脉瓣关闭之前，可能是由于心室收缩终止，室内压迅速下降引起的左室壁振动；其后两个成分主要是心室收缩结束、射血终止时，主动脉与肺动脉根部血流的减速，引起主动脉瓣和肺动脉瓣的关闭音，分别在主动脉瓣区及肺动脉瓣区听得最清楚。第二心音和心音图上的主动脉瓣成分，标志心室舒张期开始。第二心音可反映主动脉瓣和肺动脉瓣的功能状态，而第二心音的强弱可反映主动脉压和肺动脉压的高低。

第三心音 发生在快速充盈期末，故也称舒张早期音或快速充盈音，是一种低频、低振幅的心音，它的产生可能是由于心室快速充盈期末，血流充盈减慢，血液流速突然改变，形成一种力使心室壁和瓣膜发生振动而产生的，第三心音多在儿童和青年人中听到，成人中甚少听到。

第四心音 是与心房收缩有关的一组心室收缩期前的振动，故也称心房音。正常心房收缩听不到声音，但在异常有力的心房收缩和左室壁变硬的情况下，心房收缩使心室充盈的血量增加，心室进一步扩张，引起左室肌及二尖瓣和血液的振动，则可产生第四心音。

心电图

心电图(electrocardiogram，ECG)是反映心脏兴奋的产生、传导和恢复过程中的生物电变化，它与心脏的机械收缩活动无直接的关系。正常人体内，心脏活动开始由窦房结发出的兴奋，按一定的途径和时间，依次传向心房和心室，引起整个心脏兴奋。因此，每一个心动周期中，心脏各部分兴奋过程中出现的电变化的方向、途径、次序和时间等都有一定的规律。这种生物电变化通过心脏周围的导电组织和体液，反映到身体表面上来，使身体各部位在每一心动周期中也发生规律的电变化。如将测量电极放置于人体表面一定部位，把心脏的规律电变化记录下来，这就是心电图。放置引导电极的方式称为导联，常用的导联有标准肢体导联，单极胸导联和加压单极肢体导联。

各导联描记的心电图波形基本类似，但有所不同，典型的心电图有P、Q、R、S、T等5个波。其中P波代表左、右心房兴奋(即去极化过程)时所产生的电位变化，波形小而圆钝，时间一般不超过0.11s，波幅不超过0.25mV；QRS波群代表左、右心室各部兴奋传布过程的电位变化，波群持续的时间代表心室肌兴奋传布所需的时间，一般在0.06—0.10s，R波在肢体导联一般有0.6—1.5mV，在胸导联可达2.5mV；T波反映心室复极化过程中的电位变化，此波与心肌的代谢关系较大。T波历时为0.05—0.25s，波幅在胸导联一般不超过1.6mV，在肢体导联不超过0.6mV。在T波之后有时还有一U波，它可能代表一种后电位。

除上述各波外，临床上还重视某些波之间的时间间隔，以分析心脏内兴奋的传导过程，常用的有：P-R间期或P-Q间期，是从P波起点到QRS波群起点的时间间隔，代表心房开始兴奋到心室开始兴奋所需的时间，正常人变异于0.12—0.20s，小儿稍短。P-R间期显著延长，表明房室结或房室束传导阻滞；S-T段是从QRS波群的终点到T波的起点的一段，正常时接近于等电位线，向下偏移不超过0.05mV，向上偏移在肢体导联不超过0.1mV，这段时间反映心室各部分处于去极化状态，因此无电位差可测出。S-T段偏移在临床心电图诊断中常有重要参考价值。例如，急性心肌梗死、急性心包炎等常见S-T段上移；慢性冠脉供血不足、心肌炎等常致S-T段下移；Q-T间期是从QRS波群起点到T波终点，代表心室开始兴奋到全部心室完成复极化所需的时间。正常人心率为每分钟75次，Q-T间期小于0.4s。心率快时Q-T间期缩短，慢时延长。

心传导系统

心传导系统(cardiac conduction system)由窦房结、房室结区、房室束及其分支组成，它担负起搏和传导冲动的功能，保证心房、心室协同收缩。窦房结为心脏兴奋的起搏点，其兴奋通过心房肌而传导到房室结，再通过房室束及其分支到达浦肯野纤维网再到达左、右心室肌。哺乳类动物传导系统是由特殊的心肌结纤维和传导纤维组成，又称心脏特殊传导系统，见图1。

窦房结 位于上腔静脉根部、右心耳嵴的右后侧、心外膜下界沟内，大小约15mm×6mm×2mm，呈纺锤形。在水平方向上低于心耳嵴，左右方向上可因窦房结支走行方向而略有差异，有时窦房结跨过心耳嵴，其头部在房间沟内伸延，尾部向下行进于终沟内，呈马蹄形。结的中央有窦房结支穿过，为窦房结提供血液供应。

窦房结的结构 整个窦房结由丰富的胶原纤维组成支架，窦房结细胞镶嵌其中。窦房结有4种不同类型的细胞：①结细胞：位于窦房结中央部，单个或成堆出现，数量最多，是窦房结主要组成细胞。胞质内肌原纤维少而稀疏，胞核细而长，平均5μm，体积最小。电镜下，细胞略呈纺锤形，或分支状，宽3—9μm(核水平部位上)，最特殊的所见是其收缩成分发育差，肌原纤维占整个细胞的体积小于1/2，与工作细胞相比，肌原纤维常呈分支状，排列松散，Z线断裂，M线不清晰，发育不完善的肌丝散在分布于胞质内，粗肌丝短而厚，线粒体无规律地分散于胞质内，高尔基复合体周围可见

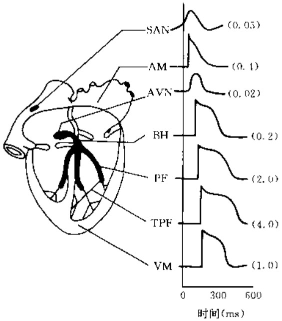


图 1 心传导系统和各部分心肌细胞的动作电位和兴奋传导速度

SAN. 窦房结 AM. 心房肌 AVN. 结区 BH. 希氏束 PF. 浦肯野纤维 TPF. 末梢浦肯野纤维 VM. 心室肌 传导速度单位 m/s

数量不等的心房颗粒,内质网发育差是结细胞的另一特点,它们的排列与肌原纤维关系不密切。结细胞无T管,因此,侧池是结细胞唯一与肌质网的偶联体形式,细胞与细胞间接触是靠一宽 20μm 的狭窄间隙,唯一细胞间接触是粘合膜,缝隙连接在结细胞中极罕见,缺少特化的细胞间接触是结细胞的特征,这可以解释冲动在窦房结内传导极其缓慢的原因。②T 细胞或称过渡细胞:多位于窦房结周边部,出现于结细胞和心房肌细胞之间,呈圆柱形,细长或分支状,约 6—10μm 宽,肌原纤维较丰富,是构成窦房结与心房肌细胞间的连接单位,光镜及电镜下均易于识别。T 细胞的肌原纤维逐渐增多,体积增大,直至与心房肌细胞在光镜下几无法区别。与典型的结细胞不同,T 细胞含多量分化较好、排列整齐的肌原纤维。位于终嵴的 T 细胞,常具有发育完善的缝隙连接,T 细胞不具有自律性,其作用是将自律细胞产生的兴奋向外传播到心房肌。③P 细胞:是一种体积较大含多量糖原、淡染的窦房结细胞,呈多边形,胞质丰富,肌原纤维稀疏,核呈椭圆形,胞体直径 13.2—14.2μm,约占所有窦房结细胞总数的 5%,常见三二成簇出现于窦房结支周围,在高倍镜下,P 细胞与结细胞、T 细胞互相衔接,与 T 细胞、心房肌细胞相连形成复杂的综合体。④心房肌细胞:心房肌细胞可从窦房结边缘部穿入,与 T 细胞相连接,成为窦房结第 4 种细胞。此外,由结细胞、T 细胞组成的细束状结构,偶尔离开窦房结与心房肌细胞相间排列,逐渐移行为典型的心房肌细胞,上述两种连接形式为窦房结与心房肌之间,心肌动作电位出入窦房结提供传导通路。窦房结的间质内的结缔组织成分随年龄增长而增多,其中的窦房结细胞逐渐减少。在老龄心脏病尸检病例中,常难以在致密的结缔组织中找到仅有的少量结细胞成分,患有心率减慢综合征及少数心跳猝停的病例,其大部分窦房结-心房间肌细胞性连接,由于结内及结周围纤维化,被致密的纤维组织所替代。

窦房结的起搏功能 窦房结的结细胞具有自律性,窦房结的自律性最高,是心脏兴奋的起搏点(pace maker),有人提出 P 细胞是起搏细胞。由窦房结起搏点引起的心脏节律性活动称为窦性心律。起搏细胞或自律细胞的电生理研究显示,当动作电位 3 期复极末达最大值(称最大舒张电位)之后,4 期的膜电位并不稳定于这一水平,而是立即开始自动去极,去极达阈值后引起兴奋,出现另一个动作电位,这种现象周而复始,动作电位就不断地产生,也就不断地产生兴奋,这种电变化是自动节律性兴奋的基础,其动作电位特点见图 2。

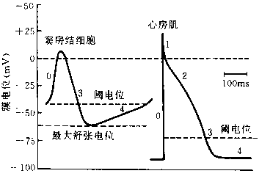


图 2 窦房结(自律细胞)和心房肌(非自律细胞)的动作电位

窦房结动作电位的特点为:①最大舒张电位为 -70mV,阈电位约 -40mV,均高于心室肌细胞。② 0 期去极速度慢,去极幅度也低约 70mV,因此动作电位升支后不如后者那么陡峭,不出现明显的倒极化现象。③没有复极 1 期的平台期。④ 4 期自动去极。目前认为窦房结细胞动作电位的形成机制是:4 期自动去极是由于 K^+ 流(I_K)通道通透性逐渐降低,造成的 K^+ 外流进行性衰减,是 4 期自动去极重要的离子基础;其次是一种非特异性的缓慢内向电流,在膜电位去极达 -60mV 时被激活,这种缓慢内向电流可能是生电性 Na^+ - Ca^{2+} 交换的结果,即 Na^+ - Ca^{2+} 交换时,P 细胞排出一个 Ca^{2+},摄入 3 个 Na^+,出/入细胞正电荷之比为 2:3,形成内向电流。② 0 期去极不受细胞外 Ca^{2+} 浓度的明显影响,并可被 Ca^{2+} 通道的抑制剂或某种离子(如异搏定、D-600 和 Mn^{2+} 等)所阻断。因此,引起窦房结细胞动作电位的 0 期去极的内向电流,是由 Ca^{2+} 负载的。由于缓慢的去极过程,可以解释窦房结内冲动传导慢的特性。根据研究资料,可将窦房结细胞动作

电位形成过程描述如下：当膜电位最大舒张电位自动去极达阈电位水平时，激活膜上 Ca^{2+} 通道（一种慢通道），引起 Ca^{2+} 内向流（I_{Ca}），导致 0 期去极；随后，Ca^{2+} 通道逐渐失活而关闭，另一方面，在复极初期，有一种 K^+ 通道被激活，出现 K^+ 外向流（I_K），膜便逐渐复极（3 期）。由"慢"通道所控制、由 Ca^{2+} 内流引起的缓慢 0 期去极化，是窦房结动作电位的主要特征。I_K 通道在膜复极达 -40mV 时，便开始逐渐失活，K^+ 外流因此渐渐减少，导致膜内正电荷逐渐增加，加上其他内向离子流而形成 4 期自动去极，窦房结动作电位只有 0 期、3 期和 4 期。

房室结区的结构和功能　房室结区又称房室交界，是心房和心室之间的特殊传导组织，是心房兴奋传入心室的通道，房室交界主要包括以下三个功能区域：①房结区，位于心房和结区之间，具有传导性和自律性。②结区，相当于光镜所见的房室结，具有传导性但无自律性。③结束区，位于结区和希氏束之间，具有传导性和自律性。房室结位于冠状窦口前上方，至间隔膜部后下缘，房室环上方，房间隔内膜下 Koch 三角的顶部，房室结体积比窦房结略小，约 7.5mm × 3.7mm × 1mm，呈扁长形，凸面向上，深面紧贴中央纤维的右心房面，距内膜约 0.5—1.2mm。房室结的后缘与心房肌细胞相衔接，前缘形成房室束，光镜下，在房室结外周部心房肌细胞与散在分布的房室结细胞之间，过渡细胞将它们连接形成多条细胞带。这些细胞接近房室结时，与后者融合形成典型的过渡细胞，它们的存在说明房室结与房间隔后部、并进而与心房肌相衔接。房室结（致密部）呈一小的肌束状结构，与窦房结的组成相似，但较为完整，其传导纤维丰富，其间有疏松的结缔组织和少量脂肪组织。房室结实质部分分为表层和深层两部分：表层由传导纤维构成，是房室结和心房肌细胞间的过渡组织；深层则近中央纤维体，由小而深染的传导纤维构成，以后形成束支主干。电镜下房室结也有 4 种细胞：结细胞、过渡细胞、浦肯野样纤维以及心房肌细胞。房室结区虽然有一些细胞具有自律性，但一般受窦房结起搏点的控制。

关于是否存在心房传导束，历来争论其多。James 提出，窦房结与房室结之间有 3 条特殊的心肌细胞构成的心房传导束，连接窦房结和房室交界，分别称为前、中、后结间束。窦房结产生的节律性兴奋，沿结间束快速传播到房室交界。但近 20 年来的研究，未能证明心房内有形态结构上不同于心房工作细胞、特化的传导细胞组成的心房传导束。另一方面，右心房某些部位，如卵圆孔前方或界嵴处的心房肌纤维，其纤维排列方向一致，结构整齐，传导速度较其他部位心房肌为快，这些肌纤维被右心房壁、上腔静脉开口和卵圆窝等分割，变成断续状，从而在功能上构成了将窦房结兴奋快速传播到房室交界处的所谓"优势传导通路"。应用微电极电镜相结合观察，在兔心耳界嵴上证明，发生瞬间动作电流的心耳细胞，在电镜下并非特化的传导细胞，而是一般心房肌细胞。

房室束　房室束又称 His 束，起自房室结致密部，经中央纤维体，穿过室间隔膜部下缘向前向下，至室间隔肌部顶部，整个房室束为结缔组织所包绕，其传导纤维相互平行，然后骑跨于室间隔顶部，向左右室间隔内膜下分出左、右束支。

（1）右束支：较细，沿途分支少，分布于右心室，右束支一般代表束支主干行进方向，向前向下止于右室前乳头肌及调节束，大体有 3 种形式：①束支分支的位置近室间隔膜部的中央，其起始部走行于右室心内膜下方，继而有一段行进于室间隔肌层内，最后一段又出现于内膜下结缔组织内。②分支位置近室间隔膜部右侧，直接进入室间隔肌层，在肌层内走行较长一段。③右束支本干走行于内膜下，另分出一小支穿入室间隔。

（2）左束支：左束支本干甚短，迅速发出 3 个束支或称"半支"，Demoulin 利用组织切片立体重建及形态测量结合的方法，证明左束支是由 3 个分支和广泛相互吻合的网状末梢部组成的，即左前支、间隔支以及左后支。

（3）浦肯野纤维：是左、右束支的最后末梢分支。由于分支很多形成网状，密布于左右心室的内膜下，并垂直向肌层伸延，与普通心室肌细胞相连接，其作用是将心房传来的兴奋迅速传播到整个心室。

心脏传导系统传导兴奋过程　由于窦房结的自律性较其他传导部位为高，因而它主宰整个心脏的整体活动。由窦房结起搏自动产生的兴奋，向外扩布依次激动心房肌、房室交界、房室束、浦肯野纤维网和心室肌，引起整个心脏兴奋和收缩，说明其他部位只起兴奋传导作用，而不显示自律性，故称之为潜在起搏点。当窦房结的兴奋因传导阻滞或窦房结以外的自律组织的自律性增高时，潜在起搏点可自动发生兴奋，这些异常的起搏部位称为异位起搏点，而心房或心室此时仍依从当时情况下，节律性最高部位的兴奋而跳动。窦房结控制潜在起搏点功能是通过两种方式实现的：①抢先占领：窦房结的兴奋在潜在起搏点 4 期自动去极尚未到达阈电位水平之前，已传布到并产生动作电位，从而使潜在起搏点的自律兴奋就不可能出现。②超速压抑或超速驱动压抑：窦房结对潜在起搏点，还可产生一种直接抑制作用。一旦失去此种抑制作用，潜在起搏点往往需要一定的时间，才能从被压抑状态中恢复过来，出现其本身的自动兴奋。兴奋从窦房结传导的具体过程是：窦房结发出的兴奋通过心房肌组成的优势传导通路，迅速传达到房室交界区，速度约为 0.4m/s，房室交界区的传导性很低，其中又以结区最低，传导速度仅 0.02m/s，交界区的缓慢传导，使兴奋在此延搁一段时间（称房－室延搁），才向心室传播。房室延搁具

有重要生理意义,它可使心室在心房收缩完毕之后,才开始收缩,不致于产生房室收缩重叠的现象,兴奋经房室交界再经房室束、左右束支传到浦肯野纤维,引起心室肌兴奋,再直接通过心室肌将兴奋由内膜侧向外膜侧心室肌扩布,引起整个心室兴奋。浦肯野纤维网的传导速度很高可达4m/s,心室肌传导速度约1m/s,从而保证了传入心室兴奋,能沿高速传导的浦肯野纤维网,迅速而广泛地向左右两侧心壁传导,这对于左右心室同步收缩十分重要。窦房结发出冲动一般为60—100次/min,起源于窦房结的心律,其心率超过100次/min者称为窦性心动过速;低于60次/min时称为窦性心动过缓。窦房结还可发出不规则的冲动或暂时停止发出冲动(窦性心律不齐和窦房结暂停)。上述4种情况均属窦性心律失常。凡由异位起搏点的冲动,产生的心房、心室或整个心脏的搏动,都称为异位性心搏,而连续发生一系列异位性心搏时即造成异位性心律。从窦房结发出冲动向传导系统传导时,也会出现紊乱,主要表现为各级传导阻滞,按其阻滞部位可分为窦房结(窦房结与心房之间)、心房内、房室之间以及心室内4种,其中以房室之间和心室内传导阻滞较为常见而重要,其次是窦房阻滞。

房室传导阻滞 房室传导阻滞可发生于冲动自窦房结传至心室过程中的任一部位,但主要出现于:①房室交界交接处。②交接处以下,即房室束下部(分支部)与束支;在房室束电图上,前一部位阻滞发生于H波出现之前,而后一部位阻滞则在H波之后。Ⅰ、Ⅱ度房室传导阻滞以前一部位者居多,Ⅲ度房室传导阻滞,特别在慢性非先天性心脏疾病,大多数发生于后一部位,也就是完全性双束支传导阻滞。不完全性或暂时性房室传导阻滞的病理形态学改变多不明显,且为可复性,可因缺血、中毒或其他原因所致的功能障碍引起,如在急性心肌炎时,常伴有不同程度的房室传导组织炎症性改变;房室结的血供90%—95%来自右冠状动脉,故急性下壁心肌梗死,可伴有一过性房室结组织缺血、水肿、炎性反应,因此房室传导阻滞比较常见,多为非特异性、一过性、为时暂短。但慢性完全性房室传导阻滞,则常伴有房室束与束支分支广泛的纤维性病变,传导组织发生坏死、浸润、毁损等不可复性改变,导致在不同水平上传导组织多病灶性消失、纤维化。

引起完全性房室传导阻滞的原因甚多,根据不同疾病对传导系统好发部位、病变性质、浸润方式,其发病机制可归纳为:①以累及心脏纤维支架、引起高位房室传导组织(包括房室结本身、束支主干等,)的退行性变,如原因不明心脏支架纤维化、心脏淀粉样变以及钙化性主动脉瓣狭窄等。②某些扩张型心肌病、心肌炎后期,使左、右心室同时受累,导致心内膜下多发性心肌坏死或广泛的炎性肉芽组织形成或纤维化,如扩张型心肌病、慢性克山病、慢性Chagas病等。③心脏原发性肿瘤及特殊性肉芽肿,多见于房室结附近或高位室间隔,局部形成占位性病变,导致顽固性完全性房室传导阻滞,如好发于房室结附近的间皮瘤和室间隔梅毒性树胶肿等。④各种急性心肌炎、广泛的急性心肌左室前壁、前间隔梗死,可波及两侧束支及其分支,偶可引起完全性房室传导阻滞。应该指出,在完全性房室传导阻滞的病例中,除心脏原发性间皮瘤外,房室结本身一般甚少受累。

心脏激素

自1984年发现心钠素以来,已证明心脏可产生多种激素,如脑钠素、内源性洋地黄素、抗心律失常肽和心肌生长因子等。有人还把心脏、血管内皮细胞所产生的化学物质,以及支配心脏神经末梢所释放的递质等都称作心脏激素(cardiac hormone)。

心钠素 心钠素(cardionatrin)也称心脏利钠因子或心房利钠肽(atrial natriuertic peptide, ANP),是具有强大的利钠、利尿、扩张血管和降血压作用的肽类激素。体内许多器官都含有心钠素,以心房含量最高,其含量比心室高100倍,右心房含量比左心房高一倍、近心外膜的肌细胞内含量较近内膜肌细胞为高。在心肌细胞内,心钠素主要分布在核的周围,尤其密集分布在心肌细胞核的两端,每一心房细胞约含400个心钠素分泌颗粒,直径约为0.18—0.33μm,电镜下呈圆形,有界膜,内含均质状致密物。心脏传导系统中也含有较多心钠素,除心脏外,肺、脑等组织也含有心钠素,肺心钠素主要分布于肺大静脉壁平滑肌细胞和一些肺泡上皮细胞内。脑内心钠素主要分布于丘脑和隔区。血浆中的心钠素主要来自心房,一般成人血浆中心钠素含量为50—150pg/ml。

循环血液中的心钠素主要为28肽,根据人心钠素基因克隆,其前体原有151个氨基酸组成,在细胞内质网上合成时,去掉24个氨基酸的信号肽,形成心钠素前体,再进一步降解,其羧基端片段28肽即为心钠素。目前已用基因工程技术合成了具有生物活性的24肽人心钠素。心钠素有很强的利钠、利尿效应,其利尿作用为速尿的500—1000倍,并增加尿氯化钠、Ca^{2+}、Mg^{2+}和磷的排泄,但对尿钾的排泄量影响不大。一般静脉注射后1—2min即可发生反应,5—10min达最大效应。其机制主要为增加肾小球滤过率,增加肾髓质尤其肾乳头的血流量,改变球管平衡和抑制近小曲管与集合管对钠的重吸收,还可抑制肾素和加压素的合成、释放。

心钠素还具有舒张血管、降低血压、改善心律失常和调节心功能的作用,能对抗去甲肾上腺素、血管紧张素,5-羟色胺等所引起的缩血管效应,其舒血管效应并不依赖于内皮细胞的完整性。心钠素对大血管的舒

张作用强，对小血管影响弱。在肾脏，对入球小动脉的舒张作用强于对出球小动脉的作用，故可增加肾小球滤过率。心钠素的作用机制是与受体结合后激活鸟苷酸环化酶，促进细胞内 cGMP 水平升高，激活蛋白激酶 C。后者可增进膜上 Ca^{2+} 泵，抑制 Na^+，K^+ – ATP 酶的活动，促进细胞内 Ca^{2+} 外流，同时阻断 Ca^{2+} 通道，抑制细胞外 Ca^{2+} 内流。还可抑制肌质网内贮存 Ca^{2+} 的释放，使胞液内游离 Ca^{2+} 减少而起效应。刺激心钠素释放的最主要因素是容量负荷和心房肌张力的增高。高盐摄入，使细胞外液渗透压升高、心律加快、血压升高可刺激其分泌。低氧血症、血管紧张素、加压素和肾上腺皮质激素等均可促进其释放，阿片样物质、降钙素基因相关肽、缓激肽、内皮素等也可促进心钠素释放。心钠素受体广泛分布于肾、心血管、肺、肾上腺、神经系统、胎盘和免疫器官等多种脏器组织中，其 β 受体可与心钠素完整分子结合而产生利尿、利钠、舒血管等作用，其 C 型受体则与其代谢片段结合，可延长其降解，调节血浆心钠素的水平。在心功能不全、高血压等患者中应用心钠素可能有一定的帮助。

脑钠素 最早是由猪脑分离纯化提取的另一种利钠肽(1988)，其结构与心钠素相似。主要存在于延脑，其次为纹状体、海马，垂体中也有少量，最近发现在心脏，特别是左心房含量最高。在血浆中脑钠素的浓度较低，在心肌细胞中脑钠素主要存在于胞浆中，密集分布于核周围和核两端。脑钠素的半寿期较长，约 232min，主要在肾和肺内降解。脑钠素也有利尿、利钠、舒张血管和降低血压的作用。

抗心律失常活性肽 是一种从牛心房中分离出的活性多肽，此心房组织中含量最高，且随年龄增长而增多。除心脏外，在肾、肺、脾、血管、骨骼肌等组织中也有存在。其作用是减慢心率，延长 Q – T 间期，可明显对抗低钾、高钙和哇巴因所引起的心律失常，其机制可能与抑制 Ca^{2+} 透入细胞和 K^+ 透出细胞有关。

内源性洋地黄素 扩张大鼠的血容量时可促进体内释放一种具有利钠作用的因子，能引起明显利尿、利钠反应。此种因子有类似洋地黄的作用，可抑制 Na^+，K^+ – ATP 酶，并能与强心甙抗体产生交叉反应，故名内源性洋地黄素，主要分布于脑、心、肝、肺、肾、肌肉、下丘脑和肾上腺等组织中，脑脊液、血浆和尿液中也含有内源性洋地黄素。内源性洋地黄素有强心、利尿和缩血管等作用，其增强心肌收缩力的作用，不受肾上腺素 α 或 β 受体阻断剂的影响，利钠利尿作用主要通过抑制肾小球对 Na^+ 的再吸收所引起。特别对近曲小管的作用最强。其缩血管作用系通过提高血管平滑肌对某些缩血管物质的敏感性来实现。内源性洋地黄素的释放受血钠与血容量的影响，高钠摄入和扩张血容量可有效地刺激其释放。下丘脑在其释放中有重要作用。在一些高血压、慢性心功能不全、醛固酮增多症、慢性肾功能不全、肝硬化等疾病时，血浆与尿内源性洋地黄素含量均明显升高。

血管

血管(blood vessel)由动脉、毛细血管和静脉三种管道组成。动脉与心室相连接，引导血液出心，包括弹性动脉(大动脉)、肌性动脉(包括中、小动脉)和微动脉。动脉在体内反覆分支形成大量毛细血管分布于全身。毛细血管逐级汇合形成静脉，包括微静脉和大、中、小静脉，最后与心房连接，导血入心。血管与心室、心房共同组成了体循环和肺循环，在机体各组织、器官内部微动脉、毛细血管和微静脉又共同组成微循环，在组织、器官代谢过程中发挥重要作用(见“微循环”条)。

管壁结构 血管管壁一般由三层组成，由腔面向外依次为内膜、中膜和外膜。①内膜：腔面由内皮衬贴，内皮下层由结缔组织组成，有的血管有内弹性膜与中膜相隔。②中膜：由平滑肌、弹性纤维和弹性膜等结构组成。③外膜：由结缔组织构成，含平滑肌、营养血管、淋巴管和神经。不同血管管壁的组织结构差别较大，这取决于作用于管道的机械因素和物质代谢。前者主要指血压，它作用于较大的动脉和静脉，决定其弹性组织和平滑肌的量和配布方式。代谢因素主要作用于毛细血管，其管壁只有内皮和少许结缔组织构成。

内皮 内皮(见“血管内皮细胞”条)为衬贴于所有血管腔面的单层扁平上皮。内皮细胞呈扁平的鳞形，最厚的(大血管)约 1μm；最薄的(毛细血管)仅 0.1μm。细胞游离面平坦，有的伸出指状突起。胞质内细胞器不发达。细胞与细胞间呈紧密连接。内皮细胞和血细胞均带负电荷，由于内皮的电荷和代谢特点，完整的内皮不易被血细胞附着(包括血小板)，故可防止凝血。内皮细胞含参与无氧糖酵解、氧化磷酸化和去硫酸化的多种酶，以及血管活性物质代谢；能将血管紧张素Ⅰ转变为血管紧张素Ⅱ；将去甲肾上腺素、5-羟色胺和缓激肽灭活；合成前列环素等物质。内皮细胞更新缓慢，核分裂少。损坏时，由邻近的内皮细胞、内皮下层未分化细胞和成纤维细胞再生修复。

平滑肌 除毛细血管外所有血管壁中膜、内膜和外膜的平滑肌较少。大血管平滑肌长约 50—80μm，粗约 2μm，而小动脉和微动脉的平滑肌长约 25μm。每个肌纤维与周围胶原纤维和弹性纤维相连，藉以传递收缩力。管壁受刺激时(如机械、缺血、炎症或化学因素)，常致肌纤维增生、移入内膜，使内膜增厚。内膜及中膜平滑肌细胞具有多种分化潜能，分合成型及分泌型两种表型，受刺激时可产生胶原蛋白、弹性蛋白和其他结缔组织基质，以及转变为平滑肌源性的巨噬细胞，吞噬脂质后变为泡沫细胞，动脉内膜结缔组织增生及泡沫细胞形成是动脉粥样硬化形态发生过程中的重要

步骤。血管平滑肌的舒缩活动受神经体液的调节，有的平滑肌纤维间有缝隙连接传递兴奋，血管愈细，缝隙连接的数目愈多。在终末动脉，几乎每个平滑肌纤维都通过缝隙连接与周围细胞发生联系。平滑肌和内皮细胞之间也有缝隙连接，称为肌－内皮连接。这种连接为血液中递质进入平滑肌细胞提供通道。

结缔组织　主要分布于血管内皮下层和外膜，使血管壁具有弹性和韧性。由于各段血管功能不同，结缔组织的量和组成成分也不同，有的血管有内弹性膜、外弹性膜，有的则不明显（见"动脉"条），动脉中膜以弹性膜为主，可厚达数微米，其上有许多窗孔。血管壁细胞间隙充满结缔组织基质，为均质状粘多糖，在血管的不同段落，其基质成分和含水量不等，动脉的蛋白含量比静脉多。基质使管壁具有一定的坚度，并影响血管的通透性。动脉外膜常含成纤维细胞，微血管外膜以肥大细胞、巨噬细胞、浆细胞、淋巴细胞和成纤维细胞多见。管径在 1mm 以上的动脉静脉，均有营养血管壁的小血管，称营养血管。营养血管进入外膜后分支形成毛细血管，分布于外膜及中膜的外层，血管内膜一般没有血管，由血管腔内血液直接渗透供给营养。

血管是由胚胎时期的中胚层分化而来，间充质细胞首先形成内皮性管道，其外周的间充质细胞渐分化为平滑肌及结缔组织等。

血管的神经支配　除真毛细血管外，其余的血管壁都有平滑肌，几乎所有的血管平滑肌都受自主神经支配，因此，它们的活动受到神经的调节。引起血管平滑肌收缩的神经纤维称为缩血管神经纤维，引起血管平滑肌舒张的神经纤维称为舒血管神经纤维，两者统称为血管运动神经纤维。

缩血管神经纤维　均为交感神经，亦称交感缩血管纤维。支配躯干和四肢小血管的交感节后纤维，从椎旁神经节发出，伴同支配肌肉和皮肤的躯体神经纤维，一起到达组织的血管壁。支配内脏血管的交感节后纤维，从椎前神经节发出，到达内脏器官的血管壁（见"交感神经"条），交感缩血管的节后神经元，释放去甲肾上腺素，近年来，证明还释放神经肽酪氨酸，后者有很强的缩血管效应。血管平滑肌的肾上腺素受体有 α 受体和 β 受体两类。去甲肾上腺素与 α 受体结合，可导致血管平滑肌收缩；与 β 受体结合，则引起血管平滑肌舒张。去甲肾上腺素与 α 受体结合的能力，比与 β 受体结合力为强，故缩血管纤维兴奋时，引起缩血管效应。体内几乎所有的血管均受交感缩血管纤维支配，且多数血管只接受它支配，但分布密度不同。皮肤血管中缩血管纤维分布最密，骨骼肌和内脏血管次之，冠状血管和脑血管中分布较少。另外，在动脉中的密度高于静脉，血管愈细，密度愈高，但毛细血管前括约肌中，神经纤维分布甚少。在大、中动脉中，交感缩血管神经末梢和平滑肌细胞之间的间隙较宽；而在微动脉中则间隙较窄，故神经活动能对阻力血管进行快速而精确的调节，对大、中动脉则不能快速调节。在安静状态下，交感缩血管纤维持续发放低频率的神经冲动，称为交感缩血管纤维的紧张性活动，从而使血管平滑肌维持一定程度的收缩。交感缩血管紧张性增强，血管平滑肌进一步收缩；当交感缩血管神经紧张性减弱，血管平滑肌舒张。当支配某一器官的交感缩血管神经纤维兴奋时，一般引起三方面的效应：①该器官血流阻力增加，血流量减少。②毛细血管前阻力和毛细血管后阻力的比值增加，故毛细血管平均压降低。③容量血管收缩，使静脉回流增加。

舒血管神经纤维　体内有一部分血管还接受如下舒血管纤维支配：①交感舒血管神经纤维：支配骨骼肌微动脉的交感神经，除有缩血管纤维外，还有舒血管纤维，其舒血管节后纤维释放乙酰胆碱，平时并无紧张性，在处于紧张、激动等准备作剧烈肌肉运动时，才发放冲动，使骨骼肌血管舒张，有利于骨骼肌得到充分的血供，更有效地收缩。②副交感舒血管神经纤维：少数器官如脑、唾液腺、胃肠道腺体和外生殖器等的血管平滑肌，还接受副交感舒血管纤维支配（见"副交感神经"条）。它们的纤维末梢释放乙酰胆碱，后者与血管平滑肌的 M 型胆碱能受体结合，引起血管舒张。副交感舒血管纤维的活动只起调节器官组织局部血流的作用，对循环系统总的外周阻力影响甚小。③脊髓背根舒血管纤维：皮肤的伤害性信号由一些无髓纤维传入脊髓，它们在外周末梢处可有分支，此分支支配受刺激部位邻近的微动脉，使微动脉舒张，局部皮肤出现红晕。当某处皮肤受到伤害性刺激时，感觉一方面沿传入纤维向中枢传导，另一方面则通过分支而使受刺激部位的微动脉舒张，也使局部皮肤红晕，成为一种轴突反射（见"轴突反射"条）。

血管活性肠肽神经元　有些自主神经元除一般神经递质外，还共存有一些肽类物质，如血管活性肠肽（vasoactive intestinal polypeptide, VIP）。VIP 具有舒张血管平滑肌的作用。又如支配汗腺的交感神经元和支配颌下腺的副交感神经元都同时含有乙酰胆碱和 VIP。当刺激这些神经时，末梢同时释放上述两种递质。乙酰胆碱引起腺体细胞分泌；VIP 引起舒血管效应，使局部组织血流增加，均对腺体分泌有协同作用。

血管内皮细胞

血管内皮细胞（endothelial cell, EC；简称内皮细胞）为衬贴于心脏血管腔内的单层扁平细胞。最薄的 EC，（如毛细血管和微静脉中）为 0.1μm 厚，最厚的 EC（某些大血管）为 1μm。EC 保持扁平形状需耗费能量，一旦细胞丧失产能功能，则趋于肿胀或成圆形。

结构　心脏和大多数血管的 EC 为连续排列的内

皮细胞，毛细血管的EC因功能特点不同，结构较为复杂多样。EC可伸出其胞质突起到管腔内，呈细指状的微绒毛，有的为片状或瓣状，或呈较粗大的圆柱状，后者直径约为250—350nm，长约300—3 000nm，较长的突起可有分支，并与别的突起融合，或折回与细胞表面融合。突起中可见质膜小泡，较大的圆柱状突起见于多种动物的小血管，为EC的共同特点。微绒毛可能与吸收作用或在炎症时捕捉白细胞有关。片状或瓣状突起多见于易透水分的血管，它可从血浆中摄取液体并将其输送到组织中去。垂体门脉系统血管内皮有高度发达的瓣状突起，起类似瓣膜的作用。主动脉内瓣状突起随年龄增长而增多，使EC的表面积扩大，这可能与血管通透性增加有关。大型指状突起增加了EC的表面积，使近EC表面处的血流发生涡流，对血流快速的大血管有一定生理意义。大血管的内膜距管壁内的营养血管较远，突起使血流减缓，便于物质交换，并有利于血液中激素的代谢。

许多对EC连接的研究表明，EC间都有紧密连接，且多在EC的近腔面，有的环绕整个细胞呈带状，称闭锁小带；有的为间断存在的斑，称为闭锁斑。闭锁小带只见于脑血管中的EC，其他血管的EC为闭锁斑。细胞连接处两相邻EC的相互关系有颇多差异，最简单的形式是两细胞连接区的边缘短而平直，或呈较复杂的犬牙咬合状。根据对动静脉不同段落的EC连接的比较观察表明，动脉EC具有较复杂的紧密连接和缝管连接，静脉EC有较长的紧密连接和少数缝管连接。大动脉的EC具有混合式的连接，此种连接呈紧密连接和插入其间的缝管连接。静脉EC的两种连接常相邻，但不插入，大血管EC的连接特点是，动脉的连接较紧密，静脉的则较弱，根据现有的观察，EC间未发现有桥粒，中间连接也甚少见。

EC的大小较一致，为多边形，宽约10—15μm，长约25—50μm，细胞及其长轴沿血管长轴排列。EC也有一般的细胞器和糖原，但都不太发达。此外，还有一些大小相近，直径约60—70nm的质膜小泡，常称吞噬小泡，质膜小泡以毛细血管中EC的最为典型。EC连接区和游离面附近的胞质中有时有成束的微丝。间接的证据（如核扭曲、细胞缩短并出现细胞间隙）表明，EC受刺激时可收缩。在胚胎和新生动物血管及再生血管的EC中，内质网和高尔基复合体甚发达，提示细胞具有分泌活动的功能。粗面内质网参与合成蛋白性分泌物，滑面内质网可能参与脂类物质的代谢。除上述分泌功能外，EC尚有其他众多分泌功能。胚胎早期血管发生时，EC先增生成索，其后出现充满液体的细胞间隙，细胞间隙再渐合并为血管腔，这表明出现含液体的细胞间隙，是EC具有分泌功能的一种表现。动脉中EC的通透性已在动物中进行过标记物的示踪观察，辣根过氧化物酶可通过EC连接处，但对在生理状态下此种物质能否透过，意见尚不一致，但已发现高血压和缺血时，EC的通透性增高。

EC的生物化学特性 细胞化学研究证明：EC含有多种酶，参与无氧糖酵解、氧化磷酸化和去磷酸化作用，如ATP酶、核苷磷酸化酶和5′-核苷酸酶（此酶反映小泡也参与某些血管活性物质的代谢）主要位于质膜小泡中。腺苷酸环化酶见于小泡和连接部位。EC表面含血管紧张素。EC中也见凝血因子Ⅷ相关抗原以及CD4、CD8和血型物质A、B和H。EC也能合成和分泌糖胺聚糖（肝素类），并能摄取和利用长链饱和脂肪酸，动脉的EC比静脉的EC可掺入更多的^3H-油酸。EC是更新较慢的细胞群（如兔主动脉EC生存期为100—180d），细胞很少分裂。静脉EC比动脉EC分裂能力强。内皮损伤（如外伤）或丢失（如移植人工血管）时，EC可经成纤维细胞、平滑肌细胞、邻近的EC和内皮下层未分化的细胞等再生修复。EC的游离面和基底面显著不同，在游离面有一层毛血管内层或内皮内层的细胞衣。同血细胞一样，EC游离面带负电荷，可防止血细胞聚集或凝集于血管壁。在内皮基底面有基膜，光镜下，基膜相当于PAS反应显示的一层糖蛋白，似为周围结缔组织基质的浓缩物。免疫组化方法证明，基质中含胶原蛋白，呈细丝状或均质状，易被胶原酶消化。消化后，可将EC分离出来，供组织培养用。电镜下，内皮基膜为一层细丝状物质，密集成网，厚约10nm，其间有颗粒状或均质状物质，很像分布于结缔组织中的细丝。内皮基膜常由一透明层（厚约25nm）与EC膜隔开。基底膜厚度不等，可为50—60nm、100nm或150nm。EC的基膜可与邻近细胞和平滑肌细胞的基膜融合，使EC发出突起与这些细胞形成连接处的基膜缺如。内皮基膜的来源，有人认为系EC产物，也有认为它是EC和结缔组织两者的产物。内皮基膜可能有几方面作用，为EC的支持结构，固定EC；穿过EC的白细胞和颗粒物质可被基膜阻挡，并可阻挡经血管壁扩散出的直径10nm以上的物质，对血管通透性的控制起一定作用。

EC的特殊生物学功能 有5个方面：①选择性通透性：当EC和炎性因子接触后，毛细血管和小静脉的内皮细胞收缩，其间隙扩张，使血浆中的高分子蛋白质渗透到血管外，结果因渗透压的关系引起浮肿。另一方面，由于EC选择性的通透障碍，引起胆固醇在血管壁沉淀，可促进动脉粥样硬化的形成，此外，EC这种通透性作用在中枢神经系统中更具重要作用，形成血脑屏障机制。②抗血栓性：在正常健康的血管腔面，不能引起血小板粘附、凝集，因为EC可产生防止血小板凝集物质，即前列环素（PGI_2），PGI_2与凝血酶结合，使血小板丧失凝血功能，在EC表面还有凝血酶受体，也具有抗血栓作用。③毛细血管形成：在糖尿病增殖型视网膜炎、实体瘤、慢性炎症和动脉粥样硬化等疾病

时，新生血管的作用是一个重要的课题，EC 的生长及其形成毛细血管的过程与疾病的发生发展密切有关。④血管紧张性的调节：是通过血管舒张因子(EDRF)和血管收缩因子(EDCF)来实现的。EDRF(NO，一氧化氮)和 EDCF(或内皮素 endothelin，ET)对血管有强烈的舒缩作用。通过这些物质对血管舒缩作用的研究，已发现 EC 比平滑肌细胞作用更大。⑤产生血细胞粘附分子：在 EC 表面，因各种炎症因子和变性的 LDL 的刺激，可产生各种细胞间粘附分子，引起白细胞、单核细胞和血小板等与 EC 粘附，其结果导致白细胞的血管外浸润和动脉粥样硬化的初期病变。⑥抗肿瘤细胞活性：把来自肺微小血管的 EC 经培养、用 γ 干扰素及肿瘤坏死因子($TNF_α$)刺激 24h 后，发现具有抗肿瘤细胞的活性。

大量研究资料表明，血管内皮细胞还具有很强的分泌功能，可分泌多种活性物质，它们在调节心血管功能方面起着重要作用：①血管舒张因子：在受到血管活性物质刺激后，EC 可释放一种或多种调节血管平滑肌舒张的物质，称为血管舒张因子。1980 年 Furchogott 发现乙酰胆碱引起兔主动脉舒张必须有 EC 的存在，通过生物学测定证实，EC 通过释放某种物质而起到对舒张动脉的介导作用。②血管收缩因子：见下述"内皮素"。

EC 和免疫 血管内皮细胞在免疫反应中也起一定作用，在 EC 免疫学特性研究中表明，体外培养的 EC 表面发现与免疫反应、免疫调节密切相关的多种抗原成分。培养的人脐带静脉 EC 表面具有表达 ABO 血型抗原和白细胞抗原，EC 表达的人类同种异型抗原，具有参与器官移植排斥反应和抗原呈递以及免疫辅助细胞的作用。人 EC 表面还有 CD4 和 CD8 淋巴细胞分化抗原表达。EC 与某些免疫性疾病有较密切关系：①迟发性过敏反应：此时炎症细胞常分布于外周静脉。早期，可见暂短的中性粒细胞反应，致敏宿主再次注入抗原后 4—6h，可见 EC 形态改变，静脉 EC 变得丰满，胞浆内生物合成颗粒增多，血浆蛋白渗出，血浆纤连蛋白也漏出，伴以单核细胞游出，各种细胞因子对 EC 的作用可影响迟发性过敏反应。②自身免疫与 EC 损伤：免疫系统对自身血管 EC 的免疫反应可导致血管损伤，一般损伤较轻，局部 EC 坏死、血栓形成和机化。在此过程中，细胞因子并不直接表现出对 EC 的作用，但能增加细胞表面分子表达以及改变免疫系统对 EC 的识别功能，如见于川畸病(Kawasaki syndrome)和溶血性尿毒症。③移植免疫：在同种异体中进行含血管器官的移植常引起免疫排斥反应，这种排斥常涉及补体依赖机制及 CTL 造成的 EC 破坏。在移植免疫反应中，特异性免疫介导的 EC 损伤部分可用 EC 暴露于异物的机制来解释，此时，器官中的过路白细胞是引起排斥反应的主要细胞，而 EC 则是主要的靶细胞。

内皮素 内皮素(endothelin，ET)是迄今所知最强的缩血管肽，具有较广泛的生物学效应。ET 最早是在 1984 年由 O'Brien 等首先报道肺动脉和主动脉内皮细胞能分泌一种作用持久的缩血管肽。1985 年 Hickey 等从培养的牛主动脉内皮细胞上清液提取到缩血管物质。1986 年 Gillespie 等报道从牛主动脉内皮细胞上清液中得到的缩血管物质具有蛋白酶敏感性，且能使猪、牛、狗冠状动脉产生剂量依赖性收缩反应，并命名为血管内皮依赖性收缩因子(endothelial - derived constrictor factor，EDCF)。直到 1988 年日本 Yanagisawa 等从猪动脉内皮细胞分离了这种活性多肽，明确它是由 21 个氨基酸残基构成，也弄清了氨基酸的序列，正式命名为内皮素，即后来的 ET－1。同时还克隆出 ET 的前体即前内皮素原 mRNA。同年他还提出有 ET－1 的异构肽 ET－2 与 ET－3 的存在并提纯了 ET－2 和 ET－3。1989 年 Saida 等又发现了 ET 家族中第 4 种异构肽：小肠血管活性收缩肽(vasoactive intestinal contractor，VIC)又称 β－ET。它主要分布于肾、肺、肝、心、脑、主动脉和静脉等血管内皮细胞中，以肾脏含量最高(52.0pg/mg 蛋白)。

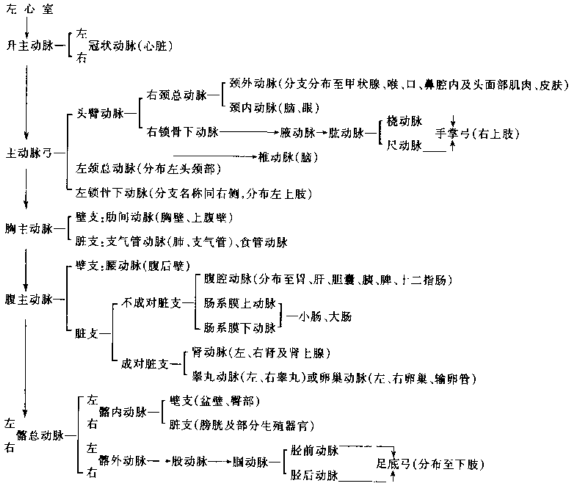
现在证明 ET 还广泛分布于中枢神经系统的一些神经元内，其生物活性与结构有关，如破坏其二硫键，缩血管活性显著降低；如将 4 个二硫键还原或烷化，作用减弱 100 倍。ET 具有强大的长效缩血管、刺激血管平滑肌细胞增生以及增加细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的作用，可能在高血压发病中具有重要作用。ET 也可引起毛细血管和静脉收缩，具有强而持久的正性肌力作用，大剂量时可导致心肌挛缩，舒张不全，心输出量下降。ET 可增加肾血管阻力，降低肾脏血流量和肾小球滤过率，其作用较血管紧张素Ⅱ强 30 倍，较去甲肾上腺素强 500 倍，故 ET 可明显降低尿量和尿钠的排出，促进钠、水潴留。ET 还可促进血管紧张素和醛固酮分泌以及抑制肾素分泌的作用。脑室或蛛网膜下腔注射 ET 可促进交感神经释放儿茶酚胺和加压素的释放，引起血压持续升高，这一反应可被 α 受体、加压素受体阻断剂所阻遏，ET 致高血压的机制很复杂。ET 还可促进心钠素和血管内皮舒张因子释放，通过负反馈机制抑制它的作用。应用前列腺素合成抑制剂，ET 的升压效应更显著。ET 还有其他作用：对缺血再灌注肾脏，预先给以抗 ET 抗体，能显著减轻肾再灌注损伤；晚期败血症休克患者，血浆 ET 样物质显著增加，推测 ET 是休克发生发展的重要体液因素；内源性 ET 释放增加，可能是胃粘膜受损的一个始动或促发因子，并导致溃疡形成。ET 的作用机制可能通过下列几方面：①与细胞内 Ca^{2+} 浓度增高有关。②与磷脂酰肌醇二磷酸(PIP_2)、蛋白激酶 C(PKC)系统有关，ET 可显著地引起 PIP_2 分解，产生三磷酸肌醇(IP_3)和甘油二酯，继而这两者作为第二信使，引起细胞内 Ca^{2+} 动员和 PKC 激活。

③ET能增高肾上腺素受体的反应性,此外,花生四烯酸也可能参与ET的作用机制。人体血浆ET水平由于测定方法不同,各家报道的正常值差异很大,但均认为原发性高血压患者ET血浆水平较正常增加2—4倍,而且血压愈高,ET的水平也愈高,高血压病或合并心功能不全患者,血浆ET水平升高更为明显。糖尿病酸中毒和急性心肌梗死患者ET也显著升高,但以肾功衰竭时升高最为明显。因此,血浆ET水平是诊断心肾血管疾病的灵敏指标之一。

动脉

动脉(artery)是从心室输送血液到全身毛细血管的一系列管道。连接心室的动脉管径最大,随着动脉反覆分支,管径逐渐变小,管壁逐渐变薄,最后与毛细血管相连接。动脉在器官外分布具有基本规律,动脉的配布与人体结构相适应,人体左、右对称,动脉分支亦呈对称性;每一大局部(头颈、躯干和四肢)都有1—2条动脉干;躯干部有体壁和内脏之分,动脉也分为壁支与脏支;在四肢,动脉多居肢体屈侧和深部;动脉常以最短距离到达它所分布的器官,如胸腹腔动脉;中空性器官如胃、肠,其动脉多先形成弓状的血管吻合,再分支进入器官内;实质性器官如肝、肾,动脉自门进入器官;动脉的口径常与该器官的功能有关,如肾动脉口径较粗,这与肾的泌尿代谢功能较高有关。动脉在器官内分布也与其结构形式有关,结构相似的器官其动脉配布也大致相同。动脉在实质性器官如肝、肾、脾内分支多呈放射状分布;而在中空性器官,动脉多呈横行分布(肠管)和纵行分布(输尿管)等。

动脉管壁较厚,分为内膜、中膜和外膜三层。内膜的表层有一层单层扁平上皮,内皮下是一薄层结缔组织,近中膜处有一层由弹性纤维组成的弹性膜。中膜较厚,由环行平滑肌及弹性膜等组织构成。外膜由结缔组织组成,内有营养血管和神经等。根据管径大小,动脉可分为大、中、小三级。大动脉管壁中膜厚,主要由弹性膜组成,有少量平滑肌,因其弹性大,又称弹性动脉。中、小动脉管壁主要由平滑肌组成,其收缩性强,称肌性动脉。动脉愈细小,管壁愈薄,弹性纤维逐渐减少,平滑肌成分增多。大动脉管壁扩张,可扩大血容量,缓冲心搏压力;大动脉管壁能回缩,可维持血液持续流动。中动脉舒缩可调节分配全身各部和器官局部的血流量。小动脉的舒缩,不仅调节局部的血流量,还决定血流外周阻力大小,对正常血压的维持起重要作用。



主动脉的主要分支和分布

体循环的动脉 体循环的动脉从左心室发出，分布于全身，分主动脉，头颈部的动脉，上肢的动脉，胸部的动脉，腹部的动脉，盆部的动脉以及下肢的动脉，详见上图

肺循环的动脉 肺动脉干粗而短，从右心室发出，在主动脉弓下方分为左、右肺动脉，分别经左、右肺门进入左、右肺。在肺动脉干分为左、右肺动脉，分叉处稍左侧，有一短的动脉韧带(结缔组织索)，连于上方主动脉弓，它是胚胎时期动脉导管闭锁的痕迹，此导管在生后不久即闭锁。

弹性动脉与肌性动脉形态结构 两者管壁结构基本相同，相互之间是逐渐移行的，有几方面可以区别，见下表。

弹性动脉和肌性动脉的结构比较

	部位	口径	内膜	中膜	外膜
弹性动脉	主动脉、肺动脉、无名动脉、颈总动脉、锁骨下动脉、椎动脉、髂总动脉	>10mm	较厚，100—130μm，内弹性膜不够明显，与中层弹性纤维相连	0.5—1.0mm，由40—70层弹性膜构成，其间有胶原弹力蛋白、平滑肌基质富含糖胺聚糖等	较薄，含胶原弹性纤维，有外弹性膜
肌性动脉	除大动脉外的中小动脉	1—10mm	内皮下层较薄，内弹性膜明显且厚	小动脉只有2—4层，中等动脉含10—40层平滑肌并有交感神经纤维	与中膜厚度相近，小动脉一般无外弹性膜

特殊动脉 全身各处动脉因受局部功能发育条件或其他因素影响，动脉管壁呈现明显的适应性改造。冠状动脉因动脉内压力较高，管壁相应较厚，且富含弹性纤维，内膜较厚，含纵行平滑肌，中膜除环行肌外还有纵行平滑肌。同样，下肢动脉与上肢相对应大小的动脉相比，中膜有较多的平滑肌。肺动脉因血压较低，管壁较薄，中膜的平滑肌和弹性膜也较少，没有内弹性膜。颅内动脉因有颅骨保护，无外来的压力和张力，故管壁甚薄，中膜平滑肌较少，但弹性膜清晰。常受屈伸动作影响的动脉，管壁常有成束的纵行平滑肌，可见于内膜(枕动脉、掌动脉、子宫动脉)，或见于外膜(舌动脉、脾动脉、肾动脉)。阴茎和外阴的动脉，于青春期后内膜和中膜增厚，含较多的纵行平滑肌。子宫和卵巢的动脉于月经周期和妊娠期管壁结构为适应其生理需求发生明显的改变。胎儿脐动脉内膜只有内皮，没有内弹性膜，中膜含少量弹性组织，平滑肌较发达，分内纵、外环两层。冠状动脉、甲状腺动脉、肾动脉、颅内动脉和鼻粘膜的动脉分支处，常见内膜增厚凸入腔内，形成纵向走行的内膜垫，有人推测内膜垫可能与调节血流有关。

主动脉的结构与功能 主动脉根部与心脏骨架的下端相连，直接与左心室流出道连接，主动脉升段自主动脉半月瓣起始，略为膨出形成主动脉窦。在功能上，主动脉窦起着驱动左心血液，进入主动脉远端的"汽锅样"作用，当左心室收缩搏血时，主动脉窦膨出扩张，主动脉瓣完全开放，血流得以进入主动脉升段，此时，主动脉内压相当于左室收缩末期压力，待左室搏血完毕，主动脉瓣关闭，左室进入舒张状态，主动脉窦内压力迅速增高并开始收缩，将主动脉内血液驱动送至冠状动脉、主动脉弓、腹主动脉等远端血管。进入主动脉的血液主流沿升主动脉前壁→主动脉弓→腹主动脉后壁→髂总动脉，形成一弧形走向的压力曲线，位于此曲线上以及各主要动脉直角分支开口部(如肋间动脉、肾动脉、腹腔动脉等)的内膜，由于承担较大的血流冲击、局部剪切力的作用，易引起机械力作用的损伤，导致局部动脉内膜易于形成硬化斑块和脂质沉着。又由于升主动脉前壁及腹主动脉后壁承受较大的血流张力冲击，在病理情况下，局部管壁易发生扩张、膨出，见于梅毒性主动脉炎、Marfan综合征、动脉粥样硬化形成主动脉瘤(动脉粥样硬化性动脉瘤主要见于腹主动脉)。

大动脉壁含丰富的细胞间质，即糖胺聚糖(GAGs)、结构糖蛋白、胶原以及弹性蛋白等，它们在调节和维持大动脉壁代谢及结构完整性、防止过多低密度脂蛋白(LDL)沉着、诱发动脉粥样硬化过程中起重要作用。GAGs以共价键连接到核心蛋白上，以蛋白聚糖(proteoglycan，PG)形式广泛存在于细胞间质及细胞膜中，PG在结缔组织中带较多负电荷，与Na^+相平衡，使PG凝胶扩展开来，各GAGs间充满液体，维持动脉壁组织的饱满度，对血管壁压力起缓冲作用，如果PG凝胶构象受离子浓度改变，Na^+被Ca^{2+}取代，则部分水分被挤出细胞间隙，可影响管壁的粘弹性。动脉壁PG以下述途径调节其通透功能：①PG与间质其他化学成分如胶原等，连接形成分子筛样结构，对某些物质因不能通过PG凝胶孔隙而被排阻。②LDL与PG间进行离子结合，在Ca^{2+}存在下，PG带负电荷的SO_4^{2-}、OH^-与LDL(apoB)带正电荷的精氨酸、赖氨酸之间发生结合，

形成可溶性大分子复合物。③PG与大分子复合物滞留于基质中,反之,如血管壁经硫酸乙酰肝素酶处理,使其中肝素降解,血管壁通透性增高,大分子得以透入。

动脉管壁发生病理性局限性扩张,称为动脉瘤(aneurysm)。根据动脉瘤的病因、发病机制可分为:动脉粥样硬化性动脉瘤、先天性动脉瘤、夹层动脉瘤、梅毒性主动脉瘤、细菌性动脉瘤以及外伤性动脉瘤。动脉瘤的形态可为:①囊状动脉瘤:受累血管管壁局部呈囊球状扩张,直径1.5—10cm不等,梅毒性主动脉瘤、细菌性动脉瘤多呈囊状,由于血流在瘤壁内冲击形成涡流,因此,动脉瘤常并发附壁血栓,有时,瘤壁局部菲薄,易于溃破。②梭形动脉瘤:血管壁呈均匀扩张,向一端逐渐变细小,直到达到原来血管的直径,故呈梭形,此种动脉瘤以动脉粥样硬化性动脉瘤、夹层动脉瘤多见。③圆柱状动脉瘤:瘤体开始以血管腔突然呈滚筒状扩张,又突然过渡于正常血管,亦可为不对称性扩张,以先天性动脉瘤较多见。④舟状动脉瘤:血管壁呈一侧性扩张,对侧血管无变化,常见于动脉中层剥离后的夹层动脉瘤,往往范围较广泛,可累及整个胸、腹主动脉的大部,常合并溃破。⑤蜿蜒状动脉瘤:为互相邻近的血管段,呈相继不对称性扩张,被累及的血管蜿蜒屈曲而扩张,大多见于血流方向一再改变的血管,如骨盆的动脉、先天性脑动脉瘤。

此外,还可根据动脉瘤的发生机制及瘤壁结构,将动脉瘤分为:①真性动脉瘤:瘤壁由三层血管壁构成,大多数动脉瘤属于此型,如动脉粥样硬化性动脉瘤、梅毒性主动脉瘤等。②假性动脉瘤:多见于血管外伤、血液通过破裂口,进入血管周围组织形成血肿,血肿被机化后,其内面被内皮细胞覆衬,形成"内腔",血液经破口进入血肿机化后的内腔,并重新回到血管内,假性动脉瘤多见于四肢动脉、颈动脉外伤时。③夹层动脉瘤:多见于老年人,但Marfan综合征合并夹层动脉瘤以年轻人为多见,瘤体多位于血管树血流切力最强处或血压变动最明显处,如升主动脉近侧端,主动脉弓等,血液从破裂的内膜处,进入疏松的有病变的中膜,顺血流方向将中膜撕开,形成第二个管腔,这种假腔可再次破入原来的血管腔,如同经过一个迂回的旁路,多见于先天性血管畸形,代谢性结缔组织疾病如Marfan综合征(此时中膜发生严重的粘液样变,致使中膜弹力纤维广泛坏死消失),也可见于老年人。

动脉硬化

动脉硬化(arteriosclerosis)泛指动脉壁变硬,包括:①动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。②Mönckeberg动脉中层钙化,即中等动脉中层发生钙化,主要见于50岁以上老年人,一般不引起动脉管腔狭窄,故不产生严重后果。③细动脉硬化(arteriolosclerosis),为高血压病的主要病理变化。本条目重点介绍动脉粥样硬化,它发生于大、中动脉内膜,形成纤维脂质斑块,常引起管腔狭窄,管壁增厚,失去弹性,致相应器官、组织缺血和坏死。

病理变化 早期病变为脂质斑纹,特征性的改变为粥样斑块,斑块形成后可继发复合病变。脂质斑纹:动脉内膜呈淡黄色点状或条纹状,稍隆起。镜下,病灶内有多量泡沫细胞,胞浆内富含脂质。免疫组化或电镜观察证明,泡沫细胞既可来自血液单核细胞,也可来自动脉内膜下平滑肌细胞。脂质斑纹在婴幼儿时即可出现,实验证明脂质斑纹可自行消退,内膜恢复正常。脂质斑纹的分布范围较粥样斑块为大,其中部分脂质斑纹由于所处的解剖部位易受血流动力学影响,逐渐发展为粥样斑块。粥样斑块是动脉粥样硬化的特征性病变,随着病变的发展,脂质不断沉着,当内膜增生达到一定厚度,病灶深层组织因得不到充分的血供而发生坏死,泡沫细胞脂质中的胆固醇(酯)游离、析出,形成胆固醇结晶。斑块呈灰白或淡黄色,椭圆形或不整形,表层由增生致密的纤维结缔组织构成纤维"帽",其下为黄白色糜粥状物质(脂质),似麦片粥,称为粥样瘤,镜下,斑块中央底部为不定形的坏死物质,含多量胆固醇结晶的裂隙,周边部见增生的毛细血管,泡沫细胞和淋巴细胞浸润,中膜呈不同程度萎缩。AS的复合病变有:①溃疡形成:由于表层纤维"帽"过薄,斑块内一旦发生出血或因钙化致使斑块破裂,导致溃疡形成,粥样灶内的脂质可溃人血流,引起远隔器官粥样物质栓塞。②钙化:多发生于陈旧的粥样斑块内,斑块变硬变脆,管壁进一步失去弹性而变硬。③血栓形成:发生于斑块的溃疡或表层裂隙处,在中等动脉,如冠状动脉、脑动脉、下肢动脉等,因管腔较小,一旦形成血栓,往往造成管腔阻塞,继而引起组织缺血坏死(梗死形成)。血栓可以机化,使斑块进一步增大,血栓脱落后栓子可引起血栓栓塞。④出血:斑块内的出血一般来自斑块边缘的毛细血管破裂,因这些毛细血管由动脉内皮细胞延伸被覆,故常与动脉内腔相通,承受较高的血压,易于出血。位于斑块底部的毛细血管,来自管壁的滋养动脉,当斑块坏死区不断扩大,动脉壁不停的舒缩,均可促使上述毛细血管破裂引起出血。此外,斑块内毛细血管出血还可使斑块体积急剧增大,使管腔突然闭塞。AS的后果:AS主要累及大动脉及肌型动脉,由于主动脉管径较粗大,一般本身并不引起症状,但病变严重者,因中膜萎缩和弹性纤维断裂使管壁薄弱,受血压的影响局部可向外膨出形成动脉瘤,后者破裂可导致致命性大出血。管径较小的肌型动脉如冠状动脉、脑动脉、肾动脉、腹腔内脏动脉以及四肢动脉等,可因斑块增厚、管腔变窄甚至闭塞,引起相应器官局部发生缺血萎缩和硬化如脑萎缩、心肌硬化、肾硬化等;如

并发各种复合病变时（血栓形成、出血、溃疡形成等），则常导致管腔突然阻闭，引起心肌梗死、脑梗死、下肢末端坏疽以及肠梗死等严重后果。

发病机制 AS的发病机制有多种学说，较为公认的是损伤应答学说，即粥样斑块的形成，是内膜对各种损伤因子进行"修复性"反应的综合结果，其过程为：

（1）慢性或反覆的内膜损伤：感染、免疫、吸烟等均可致内皮细胞损伤，但血流冲刷的机械作用更为重要，特别在血管分叉、转弯处。高胆固醇血症本身也能引起内皮损伤。动脉内皮损伤程度不一，轻者表现为细胞表面性状、通透性和代谢改变等；重者细胞坏死脱落。受损伤的以及再生的内皮细胞通透性明显高于正常内皮，使血液中胆固醇、脂蛋白进入管壁沉积于局部。损伤局部内膜易与单核细胞、淋巴细胞相粘着，并促使血小板聚集、激活。

（2）LDL的氧化修饰：进入内膜的LDL受微环境中自由基的作用氧化，不仅加重内膜损伤，且与单核细胞受体有高度亲和性，能吸引单核细胞集聚于局部，并使之激活。

（3）细胞反应：单核细胞与内皮细胞粘着后即移入内膜下，转化成巨噬细胞，吞噬脂蛋白，变为泡沫细胞。与此同时，中膜的平滑肌细胞向内膜下迁移，也可吞噬脂质转变为泡沫细胞。随着高胆固醇血症的持续，泡沫细胞不断增多，形成脂质条纹。

（4）纤维脂性粥样瘤形成：如同慢性炎症反应一样，上述活化的细胞能释放多种细胞因子及生长因子，如PDGF、IL-1、TNF等，促进细胞粘附、集聚和增生，形成内膜斑块，继而斑块中泡沫细胞坏死，释放出脂质及细胞碎屑，四周围以平滑肌细胞及成纤维细胞细胞脂性粥样瘤。由平滑肌细胞转变而来的成纤维细胞不断产生胶原等细胞外基质，使斑块逐渐增厚增大，病灶周围出现肉芽组织等修复反应。

其他学说尚有：①单克隆学说：认为纤维斑块是单个（或少数）平滑肌细胞基因受病毒、吸烟或其他原因刺激，发生单克隆增生的基础上，高胆固醇血症时的脂蛋白得以沉积于内膜局部而成。②血栓源性学说：认为斑块形成是内膜损伤、附壁血栓形成的结果，在血栓机化、内皮覆盖过程中，病灶被包入内膜，其中血液成分崩解释出脂质，组成粥样斑块。③脂质浸润学说：认为高脂蛋白血症等使内皮受损，屏障机制破坏，血浆易于进入；同时因管壁结构、代谢紊乱导致脂蛋白在内膜过多堆积。④受体缺乏学说，该学说的理论基础是机体各型细胞膜表面存在LDL受体，参与胆固醇的自稳机制，LDL与其受体结合与胆固醇生物合成限速酶，即羟甲戊二酰还原酶存在着调控关系。细胞表面的LDL受体数目依细胞对胆固醇需要而增减，从而保证细胞不摄入过多的胆固醇。在某些病理情况下，如家族性高胆固醇血症时，细胞LDL受体功能缺陷或数目过少，细胞从循环血中清除LDL的能力降低，使血浆LDL持续升高，而单核巨噬细胞不受LDL受体数目的限制，能大量吞噬化学修饰的LDL，形成泡沫细胞。以上学说的论点虽各不相同，它们与损伤应答学说并不矛盾，似乎是多种机制共同参与了动脉粥样硬化的发生。

病因 尚未完全清楚。不少因素与AS的发生发展有关。其中高胆固醇血症、高血压、吸烟以及遗传为4个重要的危险因子：①高胆固醇血症：人群调查表明，血浆胆固醇含量愈高者冠心病发病可能性愈大，如芬兰人血浆胆固醇含量远高于日本人，其冠心病死亡率比日本人高10倍。伴发高胆固醇血症的糖尿病、甲状腺功能减退、肾病综合征等患者AS发病年龄提早。家族性高胆固醇血症是一种遗传性疾病，由于血浆胆固醇水平持续升高，病人在青少年期就出现严重的动脉粥样硬化。血浆内脂质以脂蛋白形式存在，脂蛋白由脂质成分（胆固醇及其酯、甘油三酯和磷脂）与载脂蛋白组成。其中低密度脂蛋白（LDL）含胆固醇及其酯最多。血浆中70%—75%的胆固醇随LDL转运，故血浆中LDL含量可间接反映血浆胆固醇水平。LDL中的载脂蛋白主要为$ApoB_{100}$，它能识别细胞膜上的LDL受体，通过配体与受体结合，把LDL中的胆固醇引入细胞，并为细胞利用。与此相反，高密度脂蛋白（HDL）将外周血多余的胆固醇运至肝脏进行代谢，从而抑制过多胆固醇在动脉及其他外周细胞内堆积。换言之，HDL是动脉粥样硬化发病的拮抗因素之一。②高血压：是45岁以上患AS的一项主要危险因子。流行病学调查资料表明，45—62岁男性收缩压在21.40kPa以上者较18.7/12.0kPa者冠心病发病率高5倍。③吸烟：每日吸20支烟比不吸烟者，死于冠心病的机会高2倍。戒烟后，得病的可能性逐步减少。④遗传因素：目前已知有多种脂蛋白代谢和运输障碍的遗传性疾病，如家族性高乳糜微粒血症、家族性脂蛋白脂肪酶缺乏症以及家族性高胆固醇血症等。分子遗传学的研究证明，DNA的多态性可影响载脂蛋白ApoA-Ⅰ、A-Ⅱ的水平，ApoE和ApoC-Ⅱ的基因定位于染色体19，而DNA插入在ApoA-Ⅰ编码区者常伴有严重早熟性AS。其他危险因子还有：年龄、肥胖、糖尿病以及缺乏体育锻炼等。

血流动力学

血流动力学（hemodynamics）为对流动血液和血液所流经的所有管腔结构（如动脉和心脏）的生物物理学研究。所涉及的问题有血压（见"血压"条）、血流阻力、血液流量、流速及动脉壁的物理特性等，以及它们之间的相互关系。

血液流量与流速 单位时间内流经某一器官的血液量称为该器官的血流量，心脏每分钟输出量相当于

整个机体的血流量。单位时间内,血液中某一质点在血管中流动的距离则为血液的流速。流量比流速具有更大的生理学意义。由于机体各器官的代谢率经常处于变动状态,因而对血流量的需要也不是恒定的,每分钟心输出量以及血流量在不同器官中的分配也是经常变化的,并受着机体对心脏及各种血管功能的神经体液调节支配。下表为成人静息时各主要器官的血流量与耗氧量:

成人静息时主要器官的血流量与耗氧量

器官	重量(kg)	每分血流量(ml)		每分耗氧量(ml)	
		全器官	/100g	全器官	/100g
肝	2.6	1 500	57.7	51	1.96
肾	0.3	1 200	42.0	18	6.00
脑	1.4	750	54.0	46	3.30
皮肤	3.6	460	12.8	12	0.33
骨骼肌	31	840	2.7	50	0.16
心肌	0.3	250	84.0	29	9.10
其他组织	23.8	336	1.4	44	0.20
总计	63.0	5 400	8.6	250	0.40

表中列举体重63kg成人静息时每分钟心输出量约为5 400ml,耗氧250ml,此时分配到肾脏的血液量几乎占心输出量的1/4,这并不是因为肾脏组织新陈代谢旺盛耗氧量高,而是因为肾血流除供给该脏器代谢需要外,还需提供大量血浆以制造尿液之故。除肾以外,单位重量的心肌血流量是最多的,这是因为即使人体在静息状态下心脏仍在不断地跳动,消耗大量氧,而流经心肌的动脉血氧含量被利用的百分率也最高所致。人体在活动时,心输出量随整体的活动程度而增加,血流量分配也起变化,如肌肉运动时,其血流量可增加许多倍,不活动的肌肉及内脏血流量则不增加反而减少。在高温环境下,皮肤血流量也增加许多倍,此时内脏器官血流量并不增加反而减少。

血液流速是指单位时间内,血液在血管中流动的距离,流速与流量的关系可用下式表示,即若以V(cm/s)表示流速;Q(ml/s)表示流量;A(cm^2)表示管道的横截面积;则三者的关系为$V=Q/A$。设人体在静息时的心输出量为5L/min或83ml/s,主动脉横截面积为$3cm^2$,则主动脉的平均流速$V=\frac{Q}{A}=\frac{83}{3}=27.7cm/s$。液体基本上无压缩性,一般均有粘滞性,但可暂不予考虑。理想的液体均匀地沿管壁流动,在流量稳定时,流速与管道截面积成反比,即在管径粗大的地方流速小,反之流速大,管道横截面是指单一大血管的截面积,更多的是相互平行血管截面积的总和。在心血管系统以主动脉截面积最小,约3—$4cm^2$,血流速度最快,平均20—30cm/s,而毛细血管总数最多,其总截面积为主动脉弓的700—800倍,其流速为其的1/700—1/800,依此计算约为0.03—0.05cm/s,实际测得毛细血管流速远较此为快,因为平时所有毛细血管并不同时开放,开放的毛细血管总截面积小于上述所计数字。因毛细血管流速缓慢,有充分时间使其所含代谢物质与组织液或肺泡气体进行交换,对完成血液循环功能极其有利。静脉系统由于总截面积逐渐减小,故血液流速又有所增快,下腔静脉流速为8—10cm/s。

层流与湍流 为维持液体在长而直的管腔内以恒定的速度流动,必须有一个恒定的压力作用于液体上。血液在血管中流动时,以轴心处流速最快,环绕轴流的各层离轴心越远流速越小,紧贴管壁的薄层血浆基本不流动。流动血液中,红细胞的浓度也是越近轴心越高,此即所谓层流(laminar flow)。在层流情况下,各液层速度的矢量图为一抛物线,其最大速度为平均速度的2倍,若液体中各质点的流动方向不一致时,就会出现湍流(turbulent flow),此时,管道对液体流动的阻力激增,为克服阻力所消耗的能量也明显增加,因此,在同一压差下,流量减少,流速也就不稳定。人体内血液在血管中流动,正常情况下属于层流形式。在心室快速射血期,主动脉及肺动脉根部的流速极快,可出现湍流,舒张期血流又恢复呈层流。一般认为湍流是构成心脏或大血管杂音的原因。

流速与动脉压的关系 液体在管道内流动时,其总能量为动能、重力势能和压强能之和。在很多情况下,如在水平管中流动,重力势能可以忽略不计,由于血液粘滞性较大,血液在流动中必须克服阻力,压强则逐渐减小;另一方面从主动脉到毛细血管横截面积逐渐增大,血流速度则逐渐减慢。因此,从主动脉经毛细血管至静脉,血压一直是下降的,血流速度也随血压及血管总截面积变化而改变。在冠状动脉硬化导致管腔狭窄至正常1/3时,狭窄处横截面积约为正常的1/9,血流的动能可剧增,该局部的压强大大降低,从而影响心脏的供血。

当用导管插入血管内测量血压时,如果导管的开口对向血流,则血流的动能也转变成压强能,因此,测得的血压值大于血液对血管壁的侧压。如果导管开口与血流方向一致,则测得的压力比实际压力略低,这是因为围绕导管口的层流变成了湍流,并消耗了一部分能量。在肺循环中,由于肺动脉压较低,而血流速度则和体循环中相似,因此血流的动能部分所占的比例较体循环的大,在肌肉运动时,所占的比例则更大。

循环时间 血液中某一质点,通过整个循环系统或身体某一部分血管所需的时间,称为循环时间(circulation time),临床上常通过对循环时间的测定,了解循环系统的功能状态。总循环时是指向外周静脉,如前臂静脉,注入某一种指示剂或放射性活性物质,然后测定该指示剂经血循环后,最先回到相当于注射部位

所需时间,正常值约 20s。除总循环时外,还可测定血液流经循环系统中某一段所需的时间,如臂肺循环时等。向前臂静脉快速注射刺激嗅觉或味觉感受器物质,如乙醚、葡萄糖酸钙或糖精等,待被测者报告产生特殊感觉所经历的时程,即分别为臂肺循环时(4—8s)或臂舌循环时(8—16s);应用心导管技术,则可根据需要,更准确地测定某一特定循环过程所经历的时程。

血流阻力 血液在血管内流动时所遇到的阻力,称为血流阻力(resistance of blood flow)。血流阻力一般不能直接测量而需通过计算得出。血液在血管中流动时,血流量与血管两端压力差成正比,与血流阻力(R)成反比,可用下式表示:$Q=\frac{P_1-P_2}{R}$。在一个血管系统中,若测得两端压力差和血流量,就可根据上式计算出血流阻力。如果比较此方程式和泊肃叶定律的方程式:$Q=\frac{\pi(P_1-P_2)r^4}{8\eta L}$,则可计算出血流阻力的方程式 $R=\frac{8\eta L}{\pi r^4}$,其中 η 为血液粘滞度(单位为泊),L 为血管长度(cm),r 为血管半径(cm)。这一计算式表示血流阻力与血管长度和血液的粘度成正比,而与血管半径的 4 次方成反比。如血液粘度不变,则器官的血流量主要与该器官阻力血管的口径有关。当器官阻力血管口径缩小到原来的 1/2,则阻力增加 16 倍,如其他因素不变,则流经该器官的血流量仅为原来的 1/16;相反,当口径增加 1 倍,则阻力为原来的 1/16,血流量则可为原来的 16 倍。

血液粘度是影响血流阻力的另一因素。血液粘度的高低主要取决于下列因素:①血细胞比容是决定血液粘度的重要因素。②血流的切率指在层流的情况下,相邻两层血液流动速度的差和液层厚度的比值。全血属于非匀质液体,其粘度随切率的减低而增大。当血液在血管内以层流的方式流动时,红细胞有向中轴部分移动趋势,为一种轴流现象。切率高时,轴流现象更为明显,红细胞集中在中轴,红细胞流动时发生的旋转和红细胞之间的相互撞击都很少,故血液的粘度较低。但当轴流现象达到最大程度后,血液粘度就不会进一步变小。③血管口径,血液只有在直径小于 0.2—0.3cm 的微动脉内流动时,只要切率足够高,则随血管口径的进一步变小,血液的粘度也变低。这一现象称为 Fahraeus - Lindvist 效应。这现象保证了血液在小血管中遇到的血流阻力不至于过高。④温度高血液粘度较低,温度低则血液粘度较高,人体体表温度比深部温度为低,故血流经体表部分时粘度会升高。将手指浸于冰水中,局部血液的粘度可增加 2 倍。

血压

血压(blood pressure)是血管内血液对血管壁的侧压。在各类血管内压力不等,动脉(血)压最高,其次为毛细血管(血)压,以静脉(血)压最低。藉着这种压差和心脏的泵血功能,血液能在血管内循环流动。

动脉血压 动脉血压(arterial blood pressure)常简称血压。动脉血压在心动周期中有周期性变化。心室开始射血时,动脉血压急速上升,大约在收缩中期,动脉压达到最高值,称为收缩压;在收缩后期,射血力量迅速减退,直至舒张期末,动脉压达到最低值,称为舒张压。收缩压与舒张压的差值,称为脉压。整个心动周期内各瞬间动脉血压的平均值称为平均动脉压,一般约等于 $\frac{收缩压+2舒张压}{3}$。由于舒张期比收缩期长,故平均动脉压接近舒张压数值。临床上所说的动脉血压是指从上臂测得的肱动脉(中动脉)压,由于大动脉中血压降落很小,故肱动脉压基本能代表主动脉压。中国健康成人在安静状态时的收缩压在 13.3—16.0kPa(100—120mmHg),舒张压在 8.0—10.6kPa(60—80mmHg),脉压在 4.0—5.3kPa(30—40mmHg),平均动脉压为 13.3kPa(100mmHg)左右。血压的数值随年龄、性别及其他生理情况而变化。年龄增大,动脉血压也逐步升高,尤以收缩压升高更为显著。男性血压一般略高于女性,女性在更年期以后有较明显的升高。体力劳动、运动或情绪激动时,血压可暂时性升高。

动脉血压的形成 心血管系统是一个封闭的管道系统。血压形成的前提是这个系统内需充盈一定量的血液,形成充盈压,或称体循环平均压,约为 0.9kPa(7mmHg),其高低取决于循环血量与血管容积的相对大小。形成血压的另两个基本因素是心脏泵血和外周阻力。心脏在循环系统中起着泵的作用,心脏收缩时释放的能量分为两部分:一部分用于推动血液流动;另一部分即是对动脉管壁产生侧压。但是,如果仅有心室肌收缩作功,而不存在外周阻力,则心室收缩释放的能量将全部表现为动能,而不能产生侧压。可见动脉血压的形成与心室泵血和外周阻力两个因素都有关。左心室的射血是间断性的,在心动周期过程中,左心室内压随着心室的收缩和舒张发生较大幅度的变化,但又由于大动脉的弹性贮器作用,使主动脉压变化幅度减小。一般情况下,左心室每次收缩时向主动脉内射出 60—80ml 血液,由于小动脉、微动脉处对血流有较高的阻力,加上大动脉管壁具有可扩张性,因此,只有约 1/3 的血液能流至外周,其余的 2/3 暂时贮存在主动脉和其他大动脉内,主动脉压也随之升高。大约在心室收缩中期,动脉压达到最高值,即收缩压。心室舒张时,半月瓣关闭,射血停止,动脉血压下降,但是由于被扩张的主动脉和大动脉管壁发生弹性回缩,把贮存的那部分血液继续向外周方向推动,并使主动脉压在心室舒张期缓慢下降,因而维持在较高水平,在心舒末期主动脉血压达到的最低值,即舒张压。当血液从主

动脉向外周流动时，因不断克服血管对血流的阻力而消耗能量，血压也就逐渐降低。在各段血管，血压降落的幅度与该段血管对血流的阻力大小成正比。在主动脉和大动脉段，血压降落最小，到小动脉时，血流阻力增大，血压降落的幅度也增大，在体循环中，微动脉处血流阻力最大，此处血压降落也最为显著。假设微动脉起始端的血压为 11.3kPa，则到微动脉末端压力为 7.3kPa，而到毛细血管起始端时，血压仅 4.0kPa。

影响动脉血压的因素 凡能影响心输出量和外周阻力的各种因素，都能影响动脉血压，循环血量和血管系统容量之间的相互关系，也能影响血压。

(1) 搏出量：如果搏出量增加，心缩期射入主动脉的血量增多，主动脉和大动脉内的血量增多，管壁所受的张力也大，故收缩期血压的升高更加明显。由于收缩压升高，血流速度就加快，如果外周阻力和心率变化不大，则大动脉内增多的血量可在心舒期流至外周。到舒张末期，大动脉内存留的血量和搏出量增加之前比较，增加得并不多，所以，舒张压增加不多。因此，搏出量增加主要表现为收缩压的升高；相反，当搏出量减少时，则主要使收缩压下降，脉压减小。一般情况下，收缩压的高低主要反映心搏出量的多少。

(2) 心率：心率加快，而搏出量和外周阻力都不变的情况时，由于心舒期缩短，在心舒期流至外周的血液减少，故舒张压升高。舒张期血量增加，会使下一个收缩期时大动脉内血量增加，血压也增高，就使血流速度加快，因此，在此心缩期就可以有较多的血液流至外周，收缩压的增加不如舒张压增加得明显，脉压减小；相反，心率减慢时，舒张压降低的幅度比收缩压降低的幅度大，故脉压增大。

(3) 外周阻力：如果心输出量不变，外周阻力增大时，则心舒期中血液向外周流动的速度减慢，心舒末期存留在大动脉中的血量增多，故舒张压升高，收缩压的升高不如舒张压的升高明显，脉压也相应减小；反之，当外周阻力减小时，舒张压的降低比收缩压的降低明显，故脉压加大。因此，在一般情况下，舒张压的高低主要反映外周阻力的大小。

(4) 主动脉和大动脉的弹性贮器作用：由于主动脉和大动脉的弹性贮器作用，动脉血压的波动幅度明显小于心室内压的波动幅度。老年人或某些疾病使动脉管壁组织发生变性，大动脉的弹性贮器作用减弱，故脉压增大。

(5) 循环血量和血管系统容量的比例：在正常情况下，血管系统充盈程度的变化不大。失血后，循环血量减少，此时如血管系统容量改变不大，则体循环平均充盈压必然降低，动脉血压就下降。另外，如果循环血量不变，而血管系统容量增大，也会造成动脉压下降。

动脉血压异常 成人动脉收缩压超过18.6—21.3kPa(140—160mmHg)和(或)舒张压大于 12.6kPa (95mmHg)，称为高血压，而收缩压低于 12kPa (90mmHg)和(或)舒张压低于 8kPa(60mmHg)则为低血压。高血压可见于高血压病，低血压则往往是并发于其他疾病，如大出血或休克等。

静脉血压 当体循环血液通过毛细血管汇集到小静脉时，血压降低至 1.2—2.7kPa；流经下腔静脉时，静脉血压为 0.4—0.5kPa；最后汇入右心房时，压力最低，已接近于零。胸腔大静脉或右心房内的压力称为中心静脉压，而各器官静脉内压力则称为外周静脉压。由于静脉管壁薄，压力低，易受血管内血液重力及血管外组织压力等因素影响，测量人体静脉血压时，应采取平卧位，使被测者的静脉与心脏处于同一水平，成人各部位外周静脉压平均血压值为：足背静脉 1.9kPa；门静脉 1.3kPa；肘前静脉 1.0kPa；颈外静脉 1.0kPa。中心静脉压反映心脏和血管两方面的功能状态，故测定中心静脉压具有临床意义。正常人中心静脉压的变动范围在 0.4—1.2kPa。如心脏射血功能良好，静脉血液回右心房畅通，则中心静脉压低；反之则高。另外，血量不足或外周静脉回流障碍，中心静脉压则过低。输血、输液过快或过多超过心脏负荷时，静脉内血液淤滞，中心静脉压将升高，一般中心静脉压超过 1.6kPa 时，输液要慎重。

毛细血管压 见"微循环"条。

临界闭合压 血液在小血管内流动，小血管内压力必须达到某一水平，即当小血管内压降低至某一临界值时，血液不能流动，血管可完全闭合，此压力称为临界闭合压(critical closing pressure)。它与血管内压力及管壁张力两方面有关，后者是使血管缩小的力，主要决定于管壁平滑肌的紧张状态。在血管壁紧张度增加时，血压只要稍下降，就可能引起血管闭合，血流中断，表现为临界闭合压的升高。因此，临界闭合压是血管紧张性的生理指标之一。当血管壁紧张性升高时，临界闭合压也升高；反之，则降低。在某些病理情况下，如高血压患者的临界闭合压可显著增高。休克时，一方面由于血压的降低；另一方面反射地引起外周血管收缩，导致临界闭合压也增高，故容易出现某些血管床完全闭合。

高血压 正常人的血压在不同生理情况下，有一定波动范围。焦虑、兴奋、体力活动均可使血压上升。判断血压是否升高，应以安静休息时测得的血压为准。中国根据世界卫生组织 1978 年所建议的高血压(hypertension)标准，作出如下规定：①正常人血压，收缩压小于或等于 18.6kPa(140mmHg)，舒张压小于或等于 12.6kPa(95mmHg)。②成人高血压，收缩压等于或大于 21.3kPa(160mmHg)，舒张压等于或高于 12.6kPa，两项中有一项符合，即可诊断为高血压。③临界性高血压，介于以上两者之间。高血压可分为继发性和原发性两类，后者发病率为前者的 9 倍，继发性高血压为某些原

发疾病的一个症状,又称症状性高血压,急、慢性肾小球肾炎、肾动脉狭窄、肾上腺和垂体肿瘤等疾病,都有高血压表现,均为继发性高血压。原发性高血压(essential hypertension),至今病因未明,以缓慢持续的血压升高为主要症状,又称高血压病。

脉搏

随着心脏的周期性活动,动脉和较大的静脉内的压力与容积发生有规律的变化,形成搏动,可在体表摸到或用仪器记录下来。这种搏动称为脉搏(pulse)。

动脉脉搏 用压力传感器放在浅表动脉(如颈动脉、桡动脉)外面的皮肤上,能画出动脉脉搏的曲线。脉搏图的波形包括上升段和下降段两部分:①上升段:在时间上相当于第一心音,是在心室快速射血期,动脉压力迅速上升,管壁突然扩张而形成。曲线上升的速度和幅度受被测动脉区域距离心脏的远近、心输出量、心室射血速度、动脉外周的阻力与管壁弹性的影响。心输出量少,射血速度慢,阻力大,则升段上升速度慢,波幅小;反之,则速度快,波幅大。②下降段:心射血后期,输出量减少,进入动脉的血量少于由动脉向末梢流出的血量,故动脉压力降低,血管口径回缩,形成下降段前段。随着心室舒张,主动脉压力迅速下降,在主动脉瓣关闭的一瞬间(在时间上相当于第二心音),血液向心室方向倒流,管壁回缩,使下降段急促下降。但由于这时主动脉瓣已关闭,倒流的血液被主动脉瓣弹回,动脉压再次稍有上升,管壁又稍扩张。上述变化在下降段的中段形成一个小波,称为降中波,其前面的小切迹称为降中峡。而后,在心室舒张期中,动脉血液继续流向外周,管壁继续回缩,脉搏波形继续下降,坡度平坦,形成下降段后段。脉搏图下降段的形状大致反映外周阻力的高低,如外周阻力高,动脉向外流出的血流速度慢,则下降段前段下降速度亦较慢,切迹位置较高,降中波以后的下降段后段坡度则较陡。如外周阻力低,动脉向外周流出的血流速度较快,则下降段的前段下降速度较快,切迹位置低,降中波以后的下降段后段坡度平坦。基本接近水平线。主动脉瓣膜病变也可在脉搏图中有所反映,主动脉瓣开放不全时,心输出速度慢,则上升段上升速度慢,幅度降低;主动脉瓣关闭不全时,每搏输出量代偿性地增多,则上升段速度加快,幅度增高,心舒期一部分动脉血倒流回心室,故下降段坡度也陡,降中波不明显或消失。动脉硬化时胶原纤维逐渐取代平滑肌与弹性纤维,动脉壁的可扩张性减少,此时脉搏曲线上升段上升速度快,幅度增高,下降段速度取决于小动脉硬化程度,其变化与外周阻力增加程度一致。

动脉脉搏所反映的压力变化能以波浪形式沿动脉管壁向末梢传布出去,其速度远较血流速度为快。脉搏沿动脉管壁向外周传导过程中,由于管壁的弹性阻尼作用,使波形逐渐变化,高频波首先消失,波的振幅逐渐衰减。另有一改变波形的因素是前沿脉搏波向动脉末梢传播到动脉分支处由于阻力而折返,沿管壁逆行传导,并逐渐衰减。倒传的折返波与后继的脉搏波相干涉,也使脉搏波形发生变化。脉搏波向动脉末梢传导的速度取决于血管壁的弹性,主动脉的弹性纤维层最厚,压力传导速度最慢,越到外周动脉弹性纤维层越薄,压力波传导速度越快。正常情况下,主动脉脉搏的传导速度约为3—5m/s;较小的动脉约为15—35m/s,动脉硬化时则传播速度增快。

静脉脉搏 心动周期中血压的波动一般在血流到达各组织毛细血管床时已基本消失,故外周静脉血压无搏动。但右心房的压力波可逆传到近心脏的大静脉,故大静脉又出现静脉搏动。人体取平卧位时(不用枕头),通常可观察到颈外静脉搏动,通过仪器可记录到颈外静脉脉搏图,其波形可分为a、c、v三个小波。波的形成来源于心房压的变化,心房收缩时房内压、腔静脉和颈静脉内压力均升高,出现a波,随后心房舒张,压力曲线下降;当心室收缩时,室内压升高,压力经房室瓣可传递到心房,可使房内压升高,形成c波;随着心室射血体积缩小,心底下降,心房容积扩大,房内压明显下降。以后由于静脉血回流,心房内血量增加,房内压逐渐升高,形成v波。

静脉脉搏图形较为复杂,常不易辨认,故常同时记录动脉脉搏图或心音图,与动脉脉搏图上升段或第一心音相应的静脉搏波为c波,然后定出c波前面的为a波,后面的为v波。静脉脉搏既然反映心房内压力变化,因此可用它来观察心搏过程,例如a－c波间隔可表示心房收缩到心室收缩时间;c－v波间隔为心室收缩时间。但在心电图技术已普遍使用的今天,它们已很少用作临床检查的指标。

静脉

静脉(vein)是指输送血液回心脏的血管,起始于毛细血管末端,终于心脏,常同相应的动脉伴行,与相应的动脉比较,管径较粗,数目多,容纳血量大。体循环中有65%—70%的血液含于静脉中(门静脉系统、肝和脾贮存的血还不包括在内)。肺循环中静脉含血占50%—55%,因此,又将静脉称为容量血管。静脉管壁薄,弹性较小。根据管径大小可将静脉分为大、中、小静脉三级。静脉壁也可分为内膜、中膜和外膜三层,但三层膜分界不清。静脉壁平滑肌和弹性组织远不及动脉丰富,但结缔组织甚多。

静脉在向心回流过程中,不断接纳属支,许多静脉的管腔内有由静脉内膜折叠形成的瓣膜,称为静脉瓣。静脉瓣可防止血液逆流。瓣为成对的半月型薄片或凹

袋，伸入腔内，其游离缘只有少量结缔组织。管径达50μm时，内皮外出现稀疏的平滑肌，并逐渐增多形成完整的一层平滑肌，这时称为肌性微静脉。小静脉管径0.2—1mm时，中膜有2—4层平滑肌、少许弹性纤维和胶原纤维，外膜较薄，由结缔组织构成。

中静脉 管径约1—9mm，管壁厚约为管径的1/10。内膜薄，内皮细胞呈多角形，内皮下层很薄或不明显，含少量胶原纤维、弹性纤维和成纤维细胞，内弹性膜不明显，下肢血管有薄的内弹性膜。中膜薄，为排列疏松的环行平滑肌束，肌束间有少许结缔组织，无外弹性膜。外膜结缔组织一般比中膜厚，有营养血管、淋巴管和神经，有的中静脉外膜可有纵行平滑肌束。

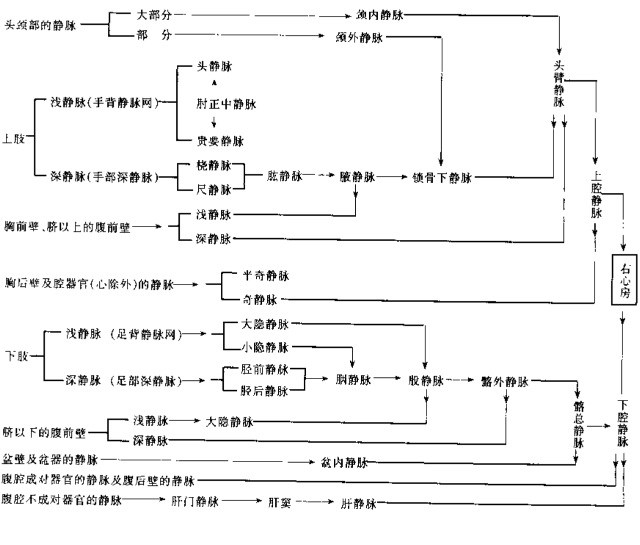
大静脉 管径约在10mm以上，管壁约为管径的1/20，内膜含胶原纤维、弹性纤维和纵行平滑肌指向心脏。血液向心脏方面流动时，瓣膜贴靠管壁；如血液逆流，则两瓣膜的游离缘彼此相接触，封闭管腔。大隐静脉和小隐静脉通常有较多瓣膜，而上、下腔静脉内并无瓣膜。肝门静脉及其属支在新生儿只见少数瓣膜，至成人时尚可发现遗迹性的瓣膜，但无功能作用。

静脉有深、浅静脉之分，彼此互相交通。浅静脉位于皮下，不与动脉伴行，深静脉多与动脉平行。静脉还有丰富的吻合，浅静脉互相吻合成网；深静脉互相吻合成丛，以保证血液顺利回流。静脉回流除血管数量多、吻合多，静脉瓣等因素外，还受心脏舒张时的吸引、胸腔负压、肌肉收缩和伴行动脉的搏动等因素影响。

小静脉 管径1mm以下的静脉称小静脉。管径小于200μm的小静脉属于微静脉（见“微循环”条）。微静脉与毛细血管相连，最初其内皮外肌束和内弹性膜有较大的窗孔或呈断裂状。中膜由几层稀疏的平滑肌环行排列构成，甚至无平滑肌。外膜厚，由结缔组织组成，含纵行弹性纤维和胶原纤维束，常有较多的纵行平滑肌。营养血管和淋巴管比动脉多，也有丰富的神经。

肺循环的静脉 肺静脉左、右各两条，分别起自肺门，注入左心房，肺静脉内为经气体交换后含氧丰富的动脉血。

体循环的静脉 体循环的静脉从各部毛细血管网开始，逐渐汇合成较大的静脉，最后汇合成上腔静脉、下腔静脉和冠状静脉窦，注入右心房。每一较大的静脉所接受的小静脉支，均称为该静脉的属支（图）。



上、下腔静脉系

体循环静脉可分为三大系统：上腔静脉系、下腔静脉系（包括肝门静脉系）和心静脉系。上腔静脉系主要属支，有左、右头臂静脉和奇静脉，收集头颈部、上肢和胸部等处的静脉血；下腔静脉系主要属支，有左、右髂总静脉和肝静脉、肾静脉等，收集下肢、腹部和盆部等处的静脉血；心静脉系是收集心脏静脉血液的管道；肝门静脉是收集腹腔不成对器官（胃、肠道、脾、胰等）的静脉血入肝的管道。肝门静脉进入肝脏，在肝内又形成毛细血管网（肝血窦），同时接受肝固有动脉分支的血液，最后汇成小静脉，注入肝静脉，经下腔静脉回流入右心房。

门静脉不同于一般静脉，它是介于两种毛细血管之间的静脉干，机体最大的门静脉为肝门静脉，除此之外，在下丘脑－垂体之间，尚有垂体门静脉、肾上腺门静脉等，在神经内分泌中起重要作用（见“门静脉”条）。

门静脉

肝门静脉（hepatic portal vein）简称门静脉，为一粗而短的静脉干，其两端均为毛细血管是门静脉特点。门静脉收集食管腹段、胃肠道（除直肠下端外）以及胰、脾、胆囊等器官的静脉血汇入肝脏。其功能主要将肠道吸收的营养物质以及毒物、药物等外源性物质输至肝脏，在肝内进行合成、生物转化、贮存（如糖原等）及分泌胆汁等，故门静脉可视为肝的功能血管。

胚胎发生 门静脉由卵黄静脉（脐肠系膜静脉）演变而来，胚胎早期，成对的卵黄静脉由卵黄囊经卵黄蒂进入胚胎，在前肠周围形成一个丛，然后进入肝脏，于此为生长中的肝细胞索所中断，并在肝内形成不规则的网状血窦，即肝窦状隙（肝窦），从而将卵黄静脉分为远、近两段，近心段从肝入静脉，远心段则从卵黄囊至肝脏，在人胚5mm时，左右卵黄静脉的远心段在肝脏附近发生三个横行的吻合，即中间的背侧吻合和头尾的腹侧吻合，这样，三个吻合与左右卵黄静脉共同形成头尾两个静脉环，形似“8”字，围绕原始十二指肠。以后，颅侧的左卵黄静脉与尾侧的右卵黄静脉退化消失，残余部分形成一“S”形的血管，此即门静脉的始基。以后由于胃十二指肠的生长、旋转，门静脉即成一条短而直的血管。

解剖 中国人门静脉长度平均为6—8cm（成人），内腔直径约1.25cm，门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成，肠系膜下静脉则注入脾静脉（50.3%）或肠系膜上静脉（34.6%），少数可注入脾静脉和肠系膜上静脉汇合的夹角处（14.9%）。门静脉起始于胰颈之后（92.6%）或胰体之后（7.4%），向上经十二指肠上部、胃十二指肠动脉和胆总管后方，进入肝十二指肠韧带。此时，胆总管位于其右前方，肝固有动脉位于其前方，后隔网膜孔与下腔静脉相对。门静脉行至肝门横沟或其稍下方分成左、右两支，或左、中、右三支进入肝脏。入肝后，门静脉的分支随肝动脉和肝管的分支，三者被一总的结缔组织鞘所包绕，称Glisson系统，行走于肝段之间最后汇入肝脏血窦。

门静脉的属支包括：①脾静脉：脾静脉在起始处接受胃短静脉（4—5支，引流胃底及胃大弯左部的静脉血）和胃网膜左静脉（接受胃大弯侧前后壁及大网膜左部的属支）；行经胰腺后面时尚接受3—13支（平均7支）来自胰腺的静脉小支。②肠系膜上静脉：起于回肠静脉或自回结肠静脉与回肠静脉的汇合点起始，在肠系膜两层之间伴随同名动脉的右侧上行，至胰腺颈后与脾静脉结合成门静脉。它收集十二指肠大部、全部回肠、自肠、阑尾、升结肠、横结肠右侧2/3以及胰腺、胃的一部分血液。肠系膜上静脉是门静脉属支中最宽的一支，解剖时易于暴露，为肠腔静脉吻合的理想血管。适宜外科手术的部分是从Henle干（由胃网膜右静脉与右结肠静脉汇合成干）的注入点到回结肠静脉注入点之间的一段，称为外科干，它通常接受属支较少，长约5—7cm，直径约1—1.5cm。③肠系膜下静脉：起于直肠静脉丛的直肠上静脉，向上越过左髂总血管，出小骨盆上口即称为肠系膜下静脉。它伴随同名动脉的左侧在腹膜后上行，至胰腺后方注入脾静脉或肠系膜上静脉或两者的夹角中，引流直肠、肛管上段、乙状结肠、降结肠、横结肠左侧1/3的血液。④胃左静脉（胃冠状静脉）：与同名动脉伴行于小网膜内，收纳胃小弯前后壁、贲门部、食管下端的静脉血及1—2支腹后壁间隙的小静脉血液。经肝总动脉或肝固有动脉的后方汇入门静脉，或向下经胰腺（后）和脾动脉（前）之间注入脾静脉。该静脉有时缺如由粗大的胃右静脉代替。⑤胃右静脉：在小网膜两层间与胃右动脉伴行注入门静脉，其属支中有一小支行于幽门的前方，称为幽门前静脉，为外科手术时辨认幽门的标志。⑥胆囊静脉：变异较大，由胆囊上面的静脉直接入肝，或由浆膜面上的静脉合成1—2条胆囊静脉汇入门静脉或门静脉右支。⑦附脐静脉：约1—3支，远端连于脐周静脉网，在镰状韧带两层之间，沿肝圆韧带上行，终于门静脉左支或左、右支的交角处。经该静脉插管，对门静脉系进行造影可用于诊断门静脉高压、肝胰肿瘤等，也可经该静脉注入药物用于治疗。

门静脉及其属支统称为门静脉系，门静脉系的血管不同于一般的静脉，它起自胃肠道和胰的毛细血管及脾血窦，逐渐汇合成一主干——门静脉，入肝后又反覆分支，形成肝小叶内的血窦，血窦内的血液既来自门静脉，又接受来自肝动脉血，流向小叶中央静脉、小叶下静脉、肝静脉，进入下腔静脉。因此，门静脉是介于两种毛细血管之间的静脉干。门静脉及其属支内无瓣膜或很少有瓣膜，因此，门静脉压力增高时容易引起血液逆流（但儿童门静脉系内瓣膜的出现率较成人为

高)。病理情况如肝硬化时,增生的大小不等的硬化结节,可压迫小叶下静脉;又由于硬化时肝内纤维结缔组织广泛增生,形成无数动静脉吻合(肝动脉及门静脉分支均增多),使动脉血压直接传递到门静脉毛细血管端,加上由于肝硬化导致肝内血床大量减少,以上三者是引起门静脉高压的重要机制。由于肝内血窦丰富,门静脉分支广泛,故患原发性肝癌时,肝内转移及门静脉血栓形成十分常见。一般认为,门静脉血液有分流现象,即来自肠系膜上静脉的血液流入门静脉右支(入肝右叶);来自脾静脉及肠系膜下静脉的血液流入门静脉左支(入肝左叶),又因门静脉主干宽而短、血流缓慢,出现上述血液的分流现象,可以解释来自肠系膜上、下静脉引流区的病变(或寄生虫等),分别被纳入肝脏右叶及左叶,如位于升结肠的阿米巴痢疾的阿米巴原虫多汇入肝脏右叶,在局部形成阿米巴性肝脓肿,位于右侧结肠的癌瘤亦较多转移至肝右叶。

毛细血管

毛细血管(capillary)是管径最细、分布很广的血管,内径 5—10μm,分支多且相互连络成网。除上皮组织(耳蜗血管纹例外)、角膜、晶状体、玻璃体和软骨外,身体其余器官和组织中均有毛细血管分布。毛细血管是血液与周围组织进行物质交换的主要场所。人体毛细血管总面积很大。体重 60kg 的成人,毛细血管总面积可达 6 000m^2,有利于物质交换。代谢旺盛的组织和器官如心肌、骨骼肌、肺、肾和许多腺体等,毛细血管网均甚密,每 1mm^2 心肌组织有 2 000 条毛细血管,骨骼肌有 600—2 000 条毛细血管。代谢较低的组织如骨、肌腱和韧带等毛细血管网稀疏。

结构 不同器官和组织的毛细血管结构不同,其基本结构有内皮、基板和少量结缔组织构成。内皮细胞呈扁平梭形或不规则形,多顺血管长轴排列。细小的毛细血管仅由一个内皮细胞环绕血管周径,较粗的则有 2—3 个内皮细胞环绕,其胞核扁平,染色质细而密,细胞器不丰富,核周常有直径 10nm 的中间丝,在细胞连接面及游离面附近的胞质内有少许微管、微丝。细胞在受到刺激时能收缩。内皮细胞的特殊结构是有质膜小泡或有窗孔,游离面有与细胞衣性质相同的 5—6nm 絮状膜称毛细血管内层,分为固定层和可变层。固定层含唾液酸、细胞膜糖蛋白和糖脂的寡糖链,可识别内皮细胞输送的物质。可变层由吸附的血浆蛋白形成,能保护内皮。基板约 20—60nm,是内皮细胞的产物,内皮于基板间有内皮下间隙或称血管周围间隙,可透过内皮细胞的大分子物质、炎症时逸出的各种血细胞,都暂时停留于间隙中,毛细血管周围细胞包括周细胞和外膜细胞。前者胞体扁平而有突起,围绕在内皮细胞外,外有基板围绕,并与内皮的基板相连,周细胞被认为是未分化的间充质细胞,在炎症、创伤或血管再生时,能分化为内皮细胞、成纤维细胞和血管平滑肌。周细胞没有收缩功能。外膜细胞指沿毛细血管周围分布的成纤维细胞、巨噬细胞和未分化间充质细胞等。

类型 根据毛细血管内皮等结构不同,分为三型:连续毛细血管,有孔毛细血管和窦状隙或血窦,它们的结构、功能和分布等均不相同。①连续毛细血管:其内皮细胞含核处较厚,并凸入腔内,胞质内有质膜小泡又称吞饮泡,直径约 60—70nm,由细胞游离面或基底面的细胞膜内凹形成,然后与细胞膜脱离,经细胞质移向对面,与胞膜融合,将内容物释放到细胞外。已知吞饮小泡能输送大分子物质(直径大于 2nm)进出血管。内皮细胞间有约 10nm 的间隙,某些区域常由紧密连接封闭,偶有周细胞,并被基板包绕。根据内皮细胞的厚薄,可将此型毛细血管分为连续厚内皮(约0.2—0.3μm)和连续薄内皮(0.1μm)两种。前者内皮细胞胞质中含较丰富的吞饮泡,分布于心肌、骨骼肌、睾丸与卵巢的毛细血管;而后者内皮细胞内仅含少量吞饮泡,分布于中枢神经系统、肺、皮肤、胸腺以及一些外分泌腺等处的毛细血管。肺与神经组织中毛细血管有基板。连续性毛细血管与组织间水溶性物质的交换主要靠滤过和弥散。②有孔毛细血管:其内皮细胞不含核处甚薄,约 0.05—0.1μm,吞饮泡少,有许多贯通细胞全层的孔,孔的直径约 40—60nm。许多器官的毛细血管内皮小孔有厚约 4—6nm 的隔膜封闭。孔是物质通透的部位,能通过 30nm 以下的分子。内皮细胞常有紧密连接,基板完整,周细胞较少,此型血管分布于胃肠粘膜、某些内分泌腺、脉络丛、睫状体、肾血管球和肾小管周围。肾小管球毛细血管内皮细胞的孔上无隔膜,垂体前叶、胰岛、肾上腺皮质、主动脉体等处的有孔毛细血管管腔大而不规则,相当于光镜下的窦状毛细血管。③窦状隙或血窦:又称不连续毛细血管,其管腔较大,粗细不匀,形状不规则,管径可达 30—40μm 以上,内皮细胞可有孔,细胞间隙较宽,可达 0.2—0.5μm,基板不完整或无基板。血窦见于大分子物质交换频繁的组织和器官如肝以及有血细胞频繁出入者如脾和骨髓。

毛细血管血流 毛细血管血流速度较慢,红细胞通过管径 $<5\mu m$ 的毛细血管时,胞体发生变形,但与管壁间仍有约 0.5μm 的空隙,其间有血浆流动。单个红细胞通过毛细血管时,相邻细胞间有一小段血浆,在血液向前流动过程中,这段血浆出现一种环形运动,有利于血液的向前推进,以及血液与组织间的物质交换。在某些毛细血管中可仅有血浆流动而无红细胞通过。

毛细血管的通透性 物质透过毛细血管管壁的能力称为毛细血管通透性。通透性的大小,取决于毛细血管管壁上内皮细胞的孔、细胞间隙的大小、吞饮泡以

及基膜有无等许多因素。内皮细胞的孔和吞饮泡能透过或输送液体和大分子物质。在连续性毛细血管，>10nm的分子只能由质膜小泡输送。细胞间隙的宽度和细胞连接的紧密程度，使通透性有很大差别，有的可通过大分子，有的只能通过小分子和液体，细胞连接一般只允许直径为2nm的分子通过。基板可阻留大分子物质，小孔的隔膜也能限制大分子物质通过，而O_2、CO_2和脂溶性物质可直接透过内皮细胞的胞膜和胞质。炎症、5-羟色胺、组胺和缓激肽等可使内皮细胞间隙增大、血浆漏出。维生素C缺乏时，基板和胶原纤维减少或消失，易发生毛细血管出血。

毛细血管内外物质交换的方式 组织、细胞之间的间隙充满着组织液，血液与组织液之间通过毛细血管不断进行物质交换，组织液又通过细胞膜与组织、细胞进行物质交换，此种交换的方式有：①扩散：指液体中的溶质经常不断的分子运动，是营养物质与代谢产物在血液与组织液之间进行交换的主要方式。物质经毛细血管壁扩散的方向，取决于该物质在管壁两侧的浓度差，扩散的速度则取决于浓度差和扩散距离、扩散界面的面积、温度和溶质分子大小等因素。液体中分子的直径小于毛细血管管壁的小孔者，均能通过管壁直接进行扩散，水、溶解于水的气体和晶体分子量<10000者，可自由通过管壁进行扩散。分子量>60000者，如血浆蛋白等，则不能通过管壁进行扩散。脂溶性物质及具有高度脂溶性的O_2和CO_2不仅可经小孔扩散，而且能直接经毛细血管内皮细胞扩散，整个毛细血管管壁均为其扩散界面，扩散速度极快。②胞饮：毛细血管具有吞饮泡的内皮细胞，常为连续性毛细血管，它在毛细血管动脉端是由毛细血管管腔面膜内凹形成，向血管外细胞间隙运输；在毛细血管静脉端则相反，由内皮细胞基底面膜内凹形成，转运到血管内。胞饮作用对一些大分子蛋白在血管内外的交换，如血浆蛋白、激素和抗体等有重要作用。③毛细血管的滤过和重吸收：血浆中的液体成分经毛细血管管壁滤过，形成组织液，并不断经毛细血管、毛细淋巴管进行重吸收，决定组织液生成和重吸收的因素是毛细血管有效滤过压。每日从毛细血管滤过的液体只有心射血量的0.3%左右，因此，通过滤过和重吸收进行的液体交换，主要是维持了血浆和组织液量之间的动态平衡，而对物质交换并不很重要。

淋巴管

淋巴管(lymphatic vessel)，包括毛细淋巴管、淋巴管和淋巴导管，人体中除中枢神经系统，软骨、骨、骨髓、胸腺、脾、内耳、角膜、晶状体、牙和胎盘等处无淋巴管外，其余的组织和器官大都有淋巴管分布。皮肤、消化道、呼吸道和泌尿生殖管道的粘膜和浆膜中淋巴管最丰富。

毛细淋巴管 毛细淋巴管是以稍膨大的盲端起始于结缔组织中，一般比毛细血管粗，其管径变化较大，粗的可达100μm。毛细淋巴管分支多，互相吻合成网丛，伴随毛细血管分布，其管壁为一层内皮，电镜下见内皮细胞很薄，细胞间隙较宽，胞质内有许多质膜小泡，相邻细胞镶嵌或重叠呈瓦片状，允许组织液及其中悬浮的红细胞、细菌等微粒通过内皮细胞间隙进入毛细淋巴管，但不能倒流，因而具有活瓣作用。细胞间有时可见粘着连接，基板不完整或缺如。毛细淋巴管的内皮外常有直径为5—10nm的细丝束，称淋巴管固着丝，其化学性质不明。细丝束一端附着于内皮细胞或附着于基板，另一端伸入周围的结缔组织中。它们可以牵拉管壁，使管腔保持通畅，有时管径可扩展3倍以上。细丝束牵拉可拉开细胞间隙，故其通透性比毛细血管大。

集合淋巴管 简称淋巴管，是由毛细淋巴管汇成，管径逐渐增粗，多与小动脉和小静脉伴行，管壁结构类似小静脉。较细的淋巴管由内皮和薄层结缔组织组成，随着管径增粗，管壁内增加少许平滑肌。管径在0.2mm以上的淋巴管，其管壁由内膜、中膜和外膜组成，但三层膜分界不清，内膜由内皮和薄层弹性纤维组成，中膜有一至几层环行平滑肌细胞，外层较厚，为结缔组织，有弹性纤维和胶原纤维束，有的有纵行或斜行平滑肌。淋巴管也有瓣膜。瓣膜由管壁内膜折叠构成，表面为内皮，中心为结缔组织，其游离缘指向淋巴液流向，瓣膜的构造与静脉瓣相似，但数目较静脉瓣多，具有防止淋巴液逆流的作用。四肢淋巴管的瓣膜发育良好，下肢多于上肢，瓣膜间距各处不一，在近器官处平均为2—3mm，一般淋巴管为6—8mm，淋巴干为12—15mm，胸导管为6—10mm。瓣膜附着处淋巴管扩张成窦状，使淋巴管的外观呈串球状。淋巴管与伴行的静脉相比，其腔较大而薄，平滑肌少。淋巴管分支多且有广泛的吻合。淋巴管壁收缩力弱，主要靠肌肉收缩或器官运动，推动淋巴回流。

淋巴导管 包括右淋巴导管和胸导管(左淋巴导管)，分别汇入左右静脉角。淋巴导管是最大的淋巴管，右淋巴导管长约1—1.5cm。胸导管长达30—41cm，管腔约为3mm，起始于腹壁后间隙，其起始部有时呈壶腹状膨大，称乳糜池。淋巴导管管壁的构造与静脉相似，但平滑肌较发达。内膜由内皮和内皮下层组成，有纵行平滑肌，并有薄层不明显的内弹力膜。中膜最厚，由环行、纵行的平滑肌束和结缔组织构成。外膜较薄，常有纵行平滑肌，也有营养血管和神经，病理情况下，淋巴结中的瘤细胞可沿淋巴道顺流或逆行至引流淋巴结群，如腹部肿瘤可经胸导管转移至左锁骨上淋巴结，胸腔肿瘤可发生右锁骨上淋巴结转移等；在结核病时，肺门淋巴结结核可通过淋巴管蔓延到纵隔、

颈部或腹膜后淋巴结等处，引起广泛淋巴结结核病，肺门附近干酪坏死的淋巴结还可坏死溃蚀肺动脉分支引起肺内结核的血源性播散。

淋巴循环

淋巴循环(lymph circulation)是组织液间血液回流的一条通路，由淋巴管道和淋巴器官构成。通过这一循环的体液称淋巴液。淋巴管包括毛细淋巴管、集合淋巴管和淋巴导管。毛细淋巴管最细，其起始端为盲端，位于结缔组织中，彼此吻合成网，多余的组织液进入毛细淋巴管成为淋巴液。毛细淋巴管汇集成一系列集合淋巴管，途中通过若干淋巴结，最后由右淋巴导管和胸导管在颈部通入大静脉，将淋巴液导入血流。

淋巴液呈浅黄色，主要成分为水和电解质，含少量蛋白质。淋巴液中的蛋白质以小分子居多，也含纤维蛋白原，故淋巴液在体外能凝固。健康成人在安静时，从淋巴管引流入血循环的淋巴液约每小时 120ml。其中经胸导管引流入血的淋巴液约 100ml，从右淋巴导管引流约 20ml。平均每日淋巴液生成约 2—4ml。这些淋巴液中共含蛋白质约 195g，因此淋巴液回流对保存血浆量与血浆蛋白有重要意义。淋巴液生成的速度缓慢而不均匀，有时在较长一段时间内处于停滞状态，而在运动、按摩、血量增多或静脉压升高等会使淋巴液生成增快。

淋巴液在淋巴管中流动的动力是淋巴管壁平滑肌收缩活动及瓣膜作用，此外来自外部对淋巴管的压迫也能推动淋巴液流动。小淋巴管中瓣膜较多，当淋巴管充盈时，其管壁平滑肌就会收缩，使淋巴液通过瓣膜流入下一段淋巴管。大淋巴管的平滑肌有交感神经支配，可作主动收缩。淋巴循环过程中淋巴液的生成量较少，但可回收组织间液的蛋白质，这些蛋白质虽不能逆浓度差从组织液重吸收入毛细血管，但很容易通过毛细淋巴管壁进入淋巴液。如果淋巴管阻塞，组织液中蛋白质积聚增多，在短时间内即可引起水肿。淋巴循环不仅调节了血浆和组织液之间的液体平衡，还可运输脂肪及其他营养物质入血液，如食物消化后，小肠粘膜吸收的脂肪有 80%—90%进入小肠绒毛中的毛细淋巴管，又称乳糜管，此处淋巴液呈白色乳糜状，经胸导管流入血液，淋巴液在流动过程中，至少流经一个淋巴结，有的需经过 8—10 个淋巴结，淋巴液中红细胞、细菌和异物等可被淋巴结中巨噬细胞吞噬清除，使淋巴液洁净，并减少了病原体扩散的机会。

淋巴管与其他淋巴管之间有许多侧副支，正常情况下，其管腔狭窄或呈闭合状，不参与淋巴循环。但在淋巴管回流受阻或中断时，其邻近的侧副支逐渐扩张开放，输送淋巴液，称为淋巴侧副循环。此外，淋巴管中断处也可发生新的淋巴管吻合，连接断端，恢复淋巴循环。淋巴侧副循环的建立，使淋巴液汇入静脉，但其缺乏正常淋巴液滤过过程，是病原或癌肿易扩散的途径。温热、运动、感染等可促进侧副循环的建立。神经损伤，放射线照射，静止可减缓侧副循环的形成。

组织液

组织液(tissue fluid)是体液的一部分，约占体液总量的 20%，存在于组织细胞间隙中，是组织细胞直接所处的环境。组织细胞通过细胞膜与组织液进行物质交换，组织液与血液则通过毛细血管壁进行物质交换，因此，它是组织细胞和血液之间物质交换的中间环节。

组织液的理化特性及分布 组织液绝大部分呈胶冻状而不流动，其胶冻的基质是胶原纤维和透明质酸丝，只有极少部分呈液态，分布于胸腔、腹腔、心包腔及关节腔等。在病理情况下，如肝硬化，充血性心力衰竭，肾病综合征等，这些体腔内可积聚过多组织液，而成为胸水、腹水、心包积液，称为漏出液。

组织液的生成 组织液是血浆通过毛细血管壁滤过形成的，这取决于四方面的因素，即毛细血管压、组织液静水压、血浆胶体渗透压和组织胶体渗透压。其中毛细血管压和组织液胶体渗透压是促进液体自毛细血管内向血管外滤出的力量，血浆胶体渗透压和组织液静水压，则是将液体从毛细血管外吸收进血管内的力量，这两种力量的对比决定着液体进出的方向和流量。生成组织液的有效滤过压 =(毛细血管压 + 组织液胶体渗透压) -(血浆胶体渗透压 + 组织液静水压)。人血浆胶体渗透压一般为 3.3kPa(25mmHg)，毛细血管压在动脉端平均为 4kPa(30mmHg)，静脉端平均为 1.6kPa(12mmHg)，组织液的静水压和胶体渗透压较难测量，假设分别为 1.3kPa(10mmHg)和 2kPa(15mmHg)，这样，毛细血管动脉端的有效滤过压为 1.3kPa(10mmHg)，静脉端则为 -1.6kPa(-8mmHg)，因此，在毛细血管动脉端，液体滤出毛细血管，而在静脉端液体被重吸收，少量未被重吸收的液体进入毛细淋巴管，形成淋巴液。由此可知，在正常情况下，组织液不断生成，又不断被重吸收，保持动态平衡。故血容量和组织液的量也能维持相对稳定。某些因素使组织液生成过多或重吸收减少，均可导致组织液在组织间隙潴留而造成水肿，如心力衰竭时毛细血管压升高和慢性肾炎时血浆蛋白丢失过多而使血浆胶体渗透压下降等均可导致水肿。

组织液是血浆通过毛细血管滤过形成的，故组织液的成分与血浆成分基本相同。但由于液体的滤过还受毛细血管内皮细胞小孔的限制，因此，血浆蛋白大多不能滤出，故组织液蛋白含量远低于血浆，血浆蛋白含量为 60—80g/L，组织液只有 0.05—0.35g/L。由于这种差别，导致 Gibbs-Donnan 平衡作用，可使 Na^+ 在组织

液中的浓度稍高于血浆，而 Cl^- 及 HCO_3^- 浓度在血浆中则较组织液稍低。

组织液与细胞内液只隔以细胞膜，细胞膜对水能自由通过，对葡萄糖、氨基酸、尿素、肌酐、尿酸、CO_2、O_2、Cl^-、HCO_3^- 等也可通过。这样，细胞内液与组织液互相交换，保证细胞不断地从组织液中摄取营养物质、排出细胞本身的代谢产物。但细胞内、外的蛋白质、K^+、Na^+、Ca^{2+}、Mg^{2+} 等，则不易通过细胞膜，所以细胞内液与组织液的化学成分差别较大。细胞内液的阳离子以 K^+ 为主，为 156mmol/L，阴离子以 HPO_4^{2-} 和蛋白质为主，分别为 95mmol/L 和 55mmol/L。组织液的阳离子以 Na^+ 为主，为 142mmol/L，主要阴离子为 Cl^- 和 HCO_3^-，分别为 102mmol/L 和 26mmol/L。细胞内液与组织液的渗透压基本相等。细胞内外离子的显著差别是由于细胞膜的主动转运造成的，它对维持细胞膜内外电位差，以及神经、肌肉的兴奋性具有重要意义。

组织液是组织细胞所处的内环境，组织液的容量和渗透压的恒定实际上也保持了细胞内液渗透压的稳定，而组织液容量和渗透压的调制，则有赖于复杂的神经体液机制，这些调节机制最终都作用于肾脏，通过肾脏对水、钠排泄的改变来进行调节。

心血管活动调节

心血管活动调节简称为心血管调节（cardiovascular regulation）。人体在不同生理状况下，各器官组织的新陈代谢情况不同，对血流量的需要也就不同。机体主要通过神经体液调节心脏和血管的活动，从而满足各器官、组织在不同情况下对血流量的需要，协调地进行各器官之间的血流分配，并维持动脉血压的相对稳定，称为心血管调节。心血管活动在一定范围内尚有自身调节（autoregulation）。

神经调节 通过各种心血管反射的调节为神经调节（neural regulation）。有关心脏、血管的神经支配见“心脏”和“血管”条。

心血管中枢 生理学将中枢神经系统中与某一功能有关的神经元集中的部位称为控制该种功能的神经中枢。因此，与心血管反射有关的神经元集中的部位就称为心血管中枢。

（1）延髓心血管中枢：一般认为最基本的心血管中枢在延髓，这一概念最早是在 19 世纪 70 年代提出的。20 世纪初期，许多生理学家借助于用电刺激延髓各部的方法，观察到刺激延髓网状结构腹内侧部分可引起血压明显下降，而刺激延髓网状结构背外侧部分则引起血压明显上升，因此将这两个区域分别称为“降压区”和“升压区”，并认为交感缩血管紧张的起源，即血管运动中枢，是在延髓的背侧部分。现在认为当时用电流刺激时，扩布到延髓背侧部由交感缩血管中枢神经元发出的轴突，所以得到升压效应，而实际上这些神经元的胞体位于腹外侧部分，相当于外侧巨细胞旁核的位置。其发出的轴突在脊髓中下行，支配脊髓灰质中间外侧柱中的交感节前神经元的活动。

心迷走的胞体位于延髓的迷走神经背核和疑核区域。

（2）延髓以上的心血管神经元：一般说来，在中枢神经元中愈是处于高位的神经元，对机体各种功能的整合调节也愈复杂。在心血管活动的调节中，下丘脑是一个十分重要的整合部位。下丘脑也是对各种内脏功能进行整合的较高级的部位，它在体温调节、摄食、水平衡、睡眠与觉醒、性行为以及发怒、恐惧等情绪反应中，都起着重要的作用，而在所有这些反应中都包含有相应的心血管活动的改变，例如电刺激动物下丘脑的“防御反应”区，可引起警觉状态、骨骼肌紧张加强、准备进攻的姿势等行为变化，同时也出现一系列心血管活动的改变，主要为心率加快、心搏加强、皮肤和内脏血管收缩、骨骼肌血管舒张、血压稍有升高。这些心血管活动改变是与当时机体所处的状态相协调的，使骨骼肌有充足的血液供应，以适应于防御、攻击、搏斗、逃跑等行为的需要。

大脑边缘系统也参与心血管活动的调节，大脑新皮质的运动区兴奋时，除引起骨骼肌收缩外，还能引起骨骼肌的血管舒张。

心血管反射 比较重要的心血管反射有下列几种：

颈动脉窦和主动脉弓压力感受性反射 也被称为降压反射或减压反射。颈动脉窦和主动脉弓血管壁的外膜下有丰富的神经末梢，当动脉血压升高时，动脉管壁被逐步扩张到一定程度时，感觉末梢就发出神经冲动。这类神经末梢被称为压力感受器，其适宜刺激是对动脉管壁的牵张刺激。在一定范围内，动脉管壁的扩张程度与压力感受器的传入冲动频率成正比。颈动脉窦压力感受器对搏动性的压力变化比对非搏动性的压力更加敏感，这一特征是和正常机体动脉压搏动性变化的特点相适应。颈动脉窦、主动脉弓压力感受器分别通过窦神经和主动脉神经（走行在迷走神经中）进入延髓，和孤束核的神经元发生突触联系，使其兴奋，再通过神经通路抑制腹外侧血管运动中枢神经元。此外，孤束核的神经元还与延髓其他神经核团以及脑干其他部位如脑桥、下丘脑等一些神经核团发生联系。当压力感受器的传入冲动增多时，就可以使心迷走紧张加强。因此，反射的结果缩血管紧张减弱（血管舒张，阻力减小），心率减慢，血压下降；反之，当血压突然降低时，压力感受器传入冲动减少，引起相反的效应：心率加快、血管阻力增高、血压回升，这种反射能缓冲动脉血压的波动变化，故生理学中将这两对传入神经合称为缓冲神经。最近有实验（压力感受性反射功能

曲线)表明当动脉血压在正常血压水平的范围内发生变动时,压力感受性反射的效能最高,即纠正到正常血压水平的能力最大;动脉血压水平偏离正常水平愈远,压力感受性反射纠正血压的能力愈小。这表明压力感受性反射功能曲线可以由于压力变化的范围不同而偏移,例如在高血压的情况下,压力感受性反射的工作范围发生了变动,故压力感受性反射可以在较正常为高的血压水平上进行,使动脉血压稳定在较高水平。

测定人体压力感受性反射敏感性的方法有多种,较确定的是用密闭塑料盒包围颈部,从盒内抽出或注入空气,使颈部产生负压或正压,以改变颈动脉的跨壁压,从而观察心率与血压反应;另一种方法是静脉内注射苯肾上腺素或三硝酸甘油酯以升高或降低血压,同时观察血压变化 1.3kPa 时心率减少或增加若干。老年人此反射的敏感性低于青年人,原发性高血压患者敏感性也降低,可能是由于血管壁硬化,可扩张性减少所致。

动脉化学感受器升压反射 动脉化学感受器是指颈动脉体及主动脉体,它们分别是颈动脉窦旁及主动脉弓旁小体,直径为 1—2mm,血流非常充分,属于动脉血,小体的感受细胞对动脉血液的化学性质很敏感。血液中氧分压降低与二氧化碳分压或 H^+ 浓度升高等情况都能刺激小体的传入神经末梢,引起冲动发放,故称为化学感受器,传入神经纤维也在窦神经与主动脉神经中。化学感受器的主要作用在于调节呼吸运动,但缺氧及缺血刺激所致化学感受器的传入冲动也强烈刺激交感中枢,使动脉血压上升,同时还刺激迷走中枢,减慢心率,但后一效果常被呼吸加强所引起的心搏加快所掩盖。颈动脉体反射的呼吸反应较强,主动脉体反射的循环反应较强。化学感受器升压反射中枢是在下丘脑。动脉化学感受器升压反射的生理意义不是调节血压,而是在缺氧、窒息或脑部血液循环不足危及动物的生命时增加外周阻力。由于全身各血管的缩血管神经分布密度不同,例如骨骼肌、内脏的缩血管神经密度高,脑和心的缩血管神经密度低,故在缺氧情况下,化学感受器反射使心输出的血量重新分配,内脏、肌肉等的血流量由于血管收缩而减少,心、脑等重要器官的血流量并不相应减少,或反而有所增多,以保持其正常功能,这是一种移缓济急的短期性措施。

在严重窒息或脑脊液压力增高以至阻碍脑血流时,缺氧及脑新陈代谢产生的 CO_2 还能直接刺激缩血管中枢,引起动脉血压急骤上升,称为脑缺血反应。

心肺感受器引起的心血管反射 在心房、心室和肺循环大血管存在许多感受器,总称为心肺感受器(cardio-pulmonary receptor),其传入纤维行走于迷走神经干内,也有少数在交感神经中进入中枢,其适宜刺激有两大类:一类为牵张刺激,另一类为一些化学刺激如前列腺素、缓激肽等,某些药物如藜芦碱等也有刺激作用。当心房、心室或肺循环大血管中压力升高,或因血容量增大而使心脏或血管壁受到牵张刺激,使压力感受器兴奋。这类压力感受器属低压力感受器,与颈动脉窦和主动脉弓压力感受器有区别,后者属高压力感受器。在生理情况下,心房壁的牵张主要是由血容量增大而引起的,因此,心房中感受容积增大的感受器也称容量感受器。大多数心肺感受器兴奋时所起的效应是使交感紧张降低,心迷走紧张加强,导致血压降低,心率减慢。在人类中,心肺感受器兴奋时,主要引起骨骼肌的交感缩血管纤维活动减弱,使骨骼肌血管舒张,血流量增多。心肺感受器传入冲动还引起加压素的释放、抑制肾素分泌。肾素和加压素再参与心血管活动的体液性调节。在安静状态下,心肺感受器即不断发出传入冲动,对心血管中枢发生紧张性抑制作用。

躯体感受器引起的心血管反射 心血管反射的效应取决于感受器的性质、刺激的强度和频率等因素。用低强度至中等强度的低频率电脉冲刺激骨骼肌的传入神经,往往可以引起降血压效应,而用高强度高频率电脉冲刺激皮肤的传入神经,则常引起升血压效应。平时肌肉运动、皮肤冷热刺激以及各种伤害性刺激也都能引起心血管活动的反射性变化。

针刺穴位可以调整血压,即能使异常的心血管活动向正常方向转变,能使过高的血压降低,过低的血压升高,异常心律出现的次数减少。针刺的这种作用机制很复杂,但其作用基础可能在于激活了肌肉或皮肤中的某些感受器,刺激传入到中枢神经系统后,可改变脑内许多与心血管功能有关的神经元活动,最后通过改变延髓腹外侧部心血管中枢神经元的活动,使心血管活动得到调整。

其他内脏感受器引起的心血管反射 某些内脏器官受到刺激时,也可以引起心血管反射,例如扩张肺、扩张胃和膀胱等空腔器官、挤压睾丸等常常反射性引起心率减慢、外周血管舒张等效应,它们的传入神经纤维行走于迷走神经或交感神经内。

脑缺血反应 当脑血流量减少时,心血管中枢的神经元可发生直接反应,交感缩血管紧张加强,外周血管高度收缩,动脉血压升高,称为脑缺血反应。动脉血压降低时也可引起这种反应。引起这种反应的机制可能是脑血流量减少时,脑内 CO_2 等代谢产物堆积,直接刺激脑干心血管中枢。此种反应的结果使血压升高,改善脑的血液供应,这在某些紧张情况下起到一定的调节作用。

体液调节 心血管的体液调节是指血液和组织液中所含的一些化学物质对心肌和血管平滑肌活动的调节。体液调节又分全身和局部两种。全身性体液调节是指内分泌腺分泌的激素,通过血液携带,广泛作用于心血管系统。局部调节是指有些组织中形成的化学物质,主要作用于局部血管平滑肌,对局部组织的血流量

起调节作用。

肾素－血管紧张素－醛固酮系统 此系统主要是指肾脏分泌的肾素作用于血管紧张素原，使其水解为血管紧张素Ⅰ，再通过血管紧张素转化酶而水解为血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ再在血管紧张素酶A作用下，成为血管紧张素Ⅲ。血管紧张素Ⅱ有很强的下列生理活性：①使全身微动脉平滑肌收缩，血压升高；也可使静脉收缩，回心血量增加。②使肾上腺皮质球状带释放醛固酮，后者可促进肾小管对 Na^+ 的重吸收，使细胞外液量增加。③可与交感缩血管纤维末梢上的突触前血管紧张素受体结合，起突触前调节作用，使交感神经末梢释放去甲肾上腺素增多，升高血压。④作用于下丘脑第三脑室前腹侧区域的血管紧张素受体，使交感缩血管紧张活动加强，血压升高。

正常生理状态下，血液中已形成的少量血管紧张素可迅速被各组织中所含的血管紧张素酶所破坏，因此对血压的调节不起多大的作用。但在大失血情况下，由于动脉血压显著下降，肾血流量减少，致使肾素大量分泌，血浆中血管紧张素浓度增高，可使外周血管持续收缩，阻止血压过度下降。在某些肾脏疾患时，由于肾血管痉挛或狭窄造成肾血流量长期减少致使肾素分泌增多，血管紧张素和醛固酮产生过多，可引起肾源性高血压。

肾上腺素与去甲肾上腺素 肾上腺素是最重要的全身性体液调节物质。在化学结构上它与去甲肾上腺素都属于儿茶酚胺类，由肾上腺髓质分泌，而去甲肾上腺素主要由交感节后神经末梢所释放。

肾上腺素与去甲肾上腺素两者对心血管系统的功能和作用相似但不相同，例如大量静脉注射肾上腺素与去甲肾上腺素都能引起骨骼肌血管收缩，但如用小量注射时，去甲肾上腺素仍能引致血管收缩，而肾上腺素则引起骨骼肌血管舒张，但明显引起心搏增强。血管平滑肌细胞具有α与β两种儿茶酚胺能受体，α受体与儿茶酚胺结合，引起平滑肌收缩，如预先注射α受体阻断剂（如酚妥拉明），则可阻止儿茶酚胺与α受体结合，不再引起血管平滑肌收缩；血管平滑肌β受体与儿茶酚胺结合，引起平滑肌舒张。肾上腺素的任何作用取决于血管平滑肌上α和β肾上腺素能受体分布的情况。骨骼肌、心肌、肝脏及脂肪组织血管的β受体较多，静脉注射生理剂量的肾上腺素据实验计算，在猫，肾上腺素最大分泌能力为每分钟每千克体重大约0.3—0.5μg，可引起肌肉组织的血管舒张，而皮肤、肾、脾等器官血管平滑肌α受体占优势，同剂量肾上腺素引起它们的血管收缩。

心肌纤维仅具有β受体，肾上腺素作用于β受体，增强心肌收缩性、节律性与传导性。在临床应用上，以肾上腺素作为强心药，去甲肾上腺素作为升压药，静脉注射去甲肾上腺素后，可通过压力感受器反射而减慢心率。心肌β受体与血管平滑肌β受体在药理反应上有相同之点，又有相异之点，一般将心肌β受体称为 β_1 受体，血管平滑肌β受体称为 β_2 受体。

加压素 是一种九肽，由下丘脑视上核和室旁核神经元分泌，经下丘脑垂体束，而运输到神经垂体，作为神经垂体激素被释放人血液。加压素作用于血管平滑肌的相应受体，引起血管平滑肌收缩。在正常情况下，血浆中加压素浓度升高时，首先引起抗利尿效应，故又名为抗利尿素（ADH）。只有当血浆加压素浓度明显高于正常时，才引起血压升高。这是因为它一方面能使血管平滑肌收缩，另一方面又能提高压力感受性反射的敏感性，故缓冲了升血压的效应。在正常情况下，加压素在血压调节中可能并不起重要作用，但当交感神经和肾素－血管紧张素系统等活动发生异常时，加压素在血压调节中就起重要作用。例如在禁水、失血等情况下，动脉血压趋向于降低，此时，加压素释放增加，在维持动脉血压中起作用。加压素的释放主要受两因素调节：①体液渗透压的改变，当血浆渗透压升高时，可刺激位于下丘脑第三脑室前壁的渗透压感受器，从而促使加压素的释放。②还有一些生理变化也能引起加压素释放，例如血压降低、血容量减少、低氧、伤害性刺激以及恶心等。颈动脉窦和主动脉弓压力感受器的传入活动增多时，可抑制加压素释放。心肺感受器通过迷走神经的传入活动也能抑制加压素释放。

前列腺素 前列腺素（PG）按其结构可分为多种类型。各种PG对血管平滑肌的作用不同。PGE_2 具有强烈的舒血管作用，$PGF_{2\alpha}$ 则使静脉收缩。PGI_2 是在血管组织中合成的一种主要的PG，有强烈的舒血管作用。交感缩血管纤维末梢释放递质的过程受PG调节。去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ等引起血管平滑肌收缩，同时也使血管平滑肌生成 PGE_2 和 PGI_2，它们使血管平滑肌对去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ的敏感性降低；另一方面，血管平滑肌生成的PG又可跨过神经－平滑肌接头间隙，作用于交感纤维末梢接头的前列腺素受体，使交感纤维末梢释放递质减少。可见，PG在交感神经－血管平滑肌接头处，起一种局部负反馈调节作用。

阿片肽 体内有多种阿片肽，在应激等情况下，β－内啡肽与促肾上腺皮质激素（ACTH）一起释放人血液。β－内啡肽可使血压降低，其降血压作用可能是中枢性的。β－内啡肽作用于某些与心血管活动的有关神经核团，使交感神经活动抑制、心迷走神经活动加强、失血、内毒素等强烈刺激可引起β－内啡肽释放，并可能成为引起循环性休克的原因之一。除中枢作用外，阿片肽也作用于血管壁的阿片受体，导致血管平滑肌舒张。交感缩血管纤维末梢也有阿片受体，这些受体被阿片肽激活时，可使交感纤维释放递质减少。

心钠素 是由心房肌细胞等合成和释放的一类多

肽,具有强烈的利尿和利钠作用,并能使血管平滑肌舒张,血压降低。此外,心钠素还能使肾素、血管紧张素Ⅱ和醛固酮分泌减少,加压素的合成和释放也受抑制。当血容量和血压升高时,可使心房释放心钠素。

激肽释放酶－激肽系统　激肽释放酶是一种蛋白酶,可使激肽原分解为激肽。激肽具有舒血管活性,可参与对血压和局部组织血流的调节。激肽释放酶有两大类:一类存在于血浆,称为血浆激肽释放酶;另一类存在于肾、唾液腺、胰腺等器官组织内,称为腺体激肽释放酶或组织激肽释放酶。前者作用于血浆高分子量的激肽原,使之水解,产生一种九肽,即缓激肽;后者作用于血浆中低分子量激肽原,产生一种十肽,为赖氨酰缓激肽,也称胰激肽或血管舒张素。血管舒张素在氨基肽酶的作用下,失去赖氨酸,成为缓激肽。缓激肽在激肽酶的作用下水解失活。激肽可使血管平滑肌舒张,毛细血管通透性增高,但对其他平滑肌则引起收缩。已知缓激肽和血管舒张素是最强烈的舒血管物质。在一些腺体中生成的激肽,可使其局部血管舒张,血流量增加。目前认为循环血液中也存在激肽,肾脏产生的激肽释放酶也不断进入血液循环,它们是参与全身性血压调节的一种体液因素。缓激肽在血液中很快降解,特别是在经过肺循环后,被肺血管中的血管紧张素转化酶完全破坏。因此,缓激肽是一种调节器官血流量的局部体液因素。激肽释放酶－激肽系统与肾素－血管紧张素系统之间有着密切联系,激肽释放酶可使无活性的肾素原成为有活性的肾素。另外,激肽和前列腺素也有联系,例如微动脉中缓激肽可使局部组织释放前列腺素 E_2,后者有舒血管作用。

组胺　组胺对血管的作用类似于激肽。组胺存在于许多组织,特别是皮肤、肺和肠粘膜组织以及血管旁的肥大细胞中。损伤及抗体－抗原反应可使肥大细胞释放大量组胺,引致微动脉舒张,而微静脉及毛细血管的内皮细胞收缩,彼此分开,从而扩大了细胞之间的裂隙,使血管壁的通透性增加,血浆易渗出毛细血管外,形成局部水肿。

自身调节　心肌和血管平滑肌由于它们本身的特性,能在一定范围内自我调节其功能活动,以适应当时情况的需要,这种能力与外来神经、体液作用无关,称为自身调节。例如,心肌在一定范围内其收缩时产生的张力或缩短速度随肌纤维初长的增加而增大,因而在一定范围内,心舒期静脉回流加多,收缩时心输出量也增多;反之,如静脉回流减少,心输出量也减少。这种使心输出量适应于回流量调节,就是心肌自身调节功能的表现。但这种自身调节有一定限度,如心舒时血液充盈超过限度,则心脏收缩力趋于衰竭而减小。

血管自身调节表现为在一定的范围内器官的血管能自动改变口径,使血流量大致适应于某一恒定水平。实验中发现以血液灌流切断神经的器官,如果在一定范围内增加灌流血压,开始时血流量随血压的增加而增加,但随后这器官的小血管即逐渐收缩,使管腔变小,阻力增加,结果血流量逐渐减少至大致接近于原先水平。体内许多器官如骨骼肌、心肌、脑、肾、肠等或多或少均有此表现,但皮肤血流无此现象。血流量自身调节的机制尚未完全阐明。其中一个可能是当血管平滑肌纤维如被拉长,其内在紧张性(持续不断的轻微收缩活动)可自动增高。在实验中,增加灌注压可使动脉口径胀大,环行平滑肌被拉长,这就引起平滑肌收缩。平滑肌的这种功能,不依靠神经调节,故称肌源性反应。血流量自身调节现象的另一机制可能与组织的新陈代谢产物的积聚或产生了某种特殊物质有关。

心力衰竭

心力衰竭(heart failure)是指心输出量减少和静脉回流受阻,心输出量不能满足组织细胞代谢需要的一种临床综合征。当心力衰竭呈慢性过程时,往往伴有血量和组织间液增多,称为充血性心力衰竭。

原因　引起心力衰竭的基本原因有以下三类:①心肌负荷过重:心肌负荷分容量负荷和压力负荷。容量负荷(前负荷)过重,常见于瓣膜关闭不全致血液返流入心房或心室;房、室间隔缺损,动脉导管未闭,动静脉瘘等所致的因回心血流量增加致使心室腔舒张末期容量增加。压力负荷(后负荷)过重则见于高血压和肺动脉高压,主动脉瓣和肺动脉瓣狭窄同样引起相应的左、右心室压力负荷过重。②心肌代谢障碍:严重贫血和维生素 B_1 缺乏引起心肌供氧不足及生物氧化过程障碍可导致慢性或急性心力衰竭。冠心病时,由于冠脉血流量减少,心肌缺血缺氧,导致心肌代谢障碍,严重时可因心肌收缩力减弱,如并发大面积心肌梗死,常可引起急性左心衰竭。③弥散性心肌病变:各种原因的心肌炎、特发性心肌病,可因肌纤维广泛坏死、变性、纤维化,使心肌收缩力大大减弱,导致急、慢性充血性心力衰竭。

在心力衰竭的病例中,约60%可找到诱因。常见的诱因有:①感染:感染引起发热、心动过速等均可增加心脏负荷,细菌毒素可直接损害心肌。②劳累、情绪激动、妊娠、分娩等均可增加心脏负荷。③心律失常:心率过快(>180次/min)或过慢(<50次/min),心律紊乱如频发早搏、传导阻滞和心房颤动等,均可使心输出量减少。④输血、输液过多、过快,使血容量骤增,增加心脏负荷。⑤电解质紊乱:细胞外液 H^+、Na^+、或 K^+ 浓度增高时,可竞争性地与细胞膜上载体结合,使 Ca^{2+} 内流减少,降低心肌收缩力。

代偿适应变化　当心肌受损或负荷加重时,在一定限度内,通过加强心肌收缩力、加快心率以维持心输出量:①心率增快:当心输出量不足时,通过交感神经

反射性引起心率增快，临床常以心率增快作为判断心功不全程度的一项指标。②心肌收缩力增强：主要通过心脏增加紧张性和心肌肥大。在回心血量增加时，因心室舒张末期容积及压力增加，心肌初长增长，心室发生紧张性增加，使心肌收缩力加强。心肌肥大指心肌细胞肌纤维变长、变粗，当心重超过500g时，还伴有心肌纤维数量增多。心肌肥大分离心性肥大和向心性肥大两种，前者系由长期前负荷增加所致，以心肌纤维增长为主，伴心腔显著扩张，后者则因长期后负荷增加所致，以心肌纤维增粗为主，肌壁明显变厚，心腔不扩张。心肌肥大的代偿作用表现之一是心腔扩大，可容更多的回心血量，另一是肌壁变厚，产生更大的心室腔内压，以致增强心肌收缩力，搏出所增加的回流血量，维持正常所需的心搏出量。③心脏外代偿：当心输出量不足时，使交感－肾上腺髓质系统兴奋，外周小动脉紧张性升高，使动脉血压得以维持正常。由于肾血流量减少，肾素－血管紧张素－醛固酮系统被激活，导致体内水、Na^{+}潴留，血容量增加。

心力衰竭的发生机制 主要由心脏收缩功能和(或)舒张功能障碍所致。

心脏收缩功能障碍 绝大多数心衰的发生均由于原发或继发性的心肌收缩力减弱所致，其产生机制如下：

(1) 心肌结构损伤：心肌缺血、缺氧、心肌病及心肌炎等均可造成心肌细胞及其亚细胞结构发生损害，使心肌丧失部分或大量收缩成分，导致心室收缩性减弱，其降低程度主要取决于心肌损害程度，如急性心肌梗死损伤心肌超过20%即可导致心力衰竭。

(2) 心肌能量代谢障碍：心肌能量代谢过程可分为能量生成、释放和利用三阶段。能量生成障碍见于心肌缺血、缺氧和严重维生素B_1缺乏等。维生素B_1缺乏使焦磷酸硫胺素(丙酮酸脱羧酶辅酶)生成不足，致使丙酮酸氧化脱羧过程发生障碍，导致心肌能量生成不足。心肌能量利用障碍见于心肌ATP酶活性降低，心肌收缩时ATP的水解作用减弱，不能为心肌提供足够的能量。心肌肌球蛋白ATP酶活性减弱，与此酶三种同工酶即V_1、V_2和V_3的分布比例改变有关。V_1活性最高，V_2次之，V_3活性最低，心衰时心肌内V_3增多，故心肌用能减少。

(3) 心肌兴奋－收缩偶联障碍：主要表现为Ca^{2+}运转失常，Ca^{2+}运转失常可因：①肌质网贮存和释放Ca^{2+}减少。这是由于衰竭心肌细胞肌质网钙泵活性降低所致，使肌质网摄取钙和贮存钙减少，导致心肌在去极时肌质网向肌浆内释放Ca^{2+}减少，与此同时，大量Ca^{2+}进入线粒体内，在去极时，线粒体释放Ca^{2+}缓慢，线粒体内Ca^{2+}增多还引起氧化磷酸化脱偶联，造成能量释放障碍。②Ca^{2+}与肌钙蛋白结合减少。心肌缺血缺氧产生大量乳酸，造成细胞内酸中毒，H^{+}浓度增高。H^{+}易与肌钙蛋白结合从而减少了Ca^{2+}与肌钙蛋白结合，此外，细胞内酸中毒还使肌质网Ca^{2+}不易释放Ca^{2+}。③Ca^{2+}内流受阻。心衰时，心肌膜β受体密度明显减少，且心肌内酪氨酸羟化酶活性降低，使去甲肾上腺素合成减少，释放后与受体结合量也减少，使受体操纵性钙通道开放减少，使Ca^{2+}内流受阻。此外，细胞外酸中毒时也能抑制Ca^{2+}内流。

心脏舒张功能障碍 心脏的泵血功能还取决于心室的舒张性能，心室舒张功能障碍也可引起心力衰竭，导致心室舒张功能障碍的原因主要有：①Ca^{2+}复位延迟，常见于心肌缺血缺氧所致的心衰。心肌复极化时，肌质网释取胞质中Ca^{2+}是逆离子浓度梯度进行的，需要Ca^{2+}-ATP酶即钙泵的推动来完成，这是一个耗能过程。ATP供应不足或肌质网Ca^{2+}－ATP酶活性降低，均可使Ca^{2+}复位延迟，胞质中Ca^{2+}浓度不能迅速下降，使心肌舒张不完全。②肌动－肌球蛋白复合体解离障碍，这个过程也需要ATP。心力衰竭的发生一方面可能是由于肌钙蛋白与Ca^{2+}的亲和力过强，使Ca^{2+}难以解离；另一方面可能是因ATP供给不足，使肌动－肌球蛋白复合体难以分离，致使心肌处于不同程度的收缩状态而不能舒张。③心室顺应性降低：心室在单位压力改变下引起的容积改变(dv/dp)，称为顺应性。在单位容积变化下所引起的压力改变(dp/dv)，称为心室僵硬度，两者呈负相关。引起心室顺应性降低、僵硬度增加的主要机制是室壁厚度增大、肌壁组成成分改变如炎症细胞浸润水肿，心肌内淀粉样物质沉着以及心肌纤维化等。心室顺应性降低则妨碍心室充盈和冠状动脉充盈。④心脏几何形状改变：正常时，心室在收缩末期，因几何构形改变而具有较大的舒张势能。当心脏收缩减弱时，由于收缩末期心脏构形改变不明显，因而产生较小的舒张势能，病理情况下，心脏肥大常是非对称性的、非均一性的，特别是肥厚性心肌病，可造成心腔几何形状明显改变，引起收缩和舒张期心腔的异常变形，从而影响心脏舒张性能及心脏各部舒缩活动的不协调，使心输出量减少。

心力衰竭时功能和代谢变化 包括心脏、动脉和静脉系统的变化。

心脏 表现为心脏泵血功能和力学性能的变化：①心脏泵血功能变化：心衰的最基本变化是心泵血功能降低，表现为心输出量和心指数(心输出量/体表面积)降低。评价泵血功能的指标还有心室舒张末期压力(VEDP)及心室舒张末期容量(VEDV)。心衰时，VEDP和VEDV增高，每搏输出量减少，心室收缩末期容积增大，导致射血分数下降。②心肌力学性能变化：心肌收缩性能的评定是以力－速度－长度相互变化的关系为基础。心室内压最大上升速率(dp/dt max)是指心室等容收缩期中，心室内压上升的最大速率，反映心肌的收缩性能。心衰时，由于心肌收缩力降低，

dp/dt max 减小，评定心肌力学性能的另一指标是心肌最大收缩速度（V_{max}），指负荷为零时心肌最大收缩速度，心衰时，V_{max}也降低。心肌舒张性能的评定指标有室内压下降速度，用 $-dp/dt$ 和 $-dp/dt$ max 表示。$-dp/dt$ 代表自主动脉瓣关闭至二尖瓣开放时的室内压下降速率，$-dp/dt$ max 为其压力下降的最大速率，发生于主动脉瓣关闭稍后。测定心室充盈性能的指标为心室容积改变速率（dv/dt）和改变程度，即心室舒张末期容积和心室收缩末期容积的差（EDV－ESV）。心衰时，$-dp/dt$、$-dp/dt$ max 及（EDV－ESV）都减少。

动脉系统充盈不足 ①动脉血压变化：急性心力衰竭如心肌梗死时，由于心输出量急剧下降，来不及进行有效代偿；而动脉血压下降，甚至可发生心源性休克。慢性心力衰竭时，通过外周小动脉收缩、加快心率、增加血量等代偿活动，使动脉血压尚能维持于接近正常水平，但脉压减少。②血液重新分布：动脉充盈不足通过神经反射，使皮肤、肝脏、肾脏以及胃肠道等血量的减少，而心脏、脑血管并不收缩，甚至有所扩张，以保证心脑的血液供应。③缺氧和紫绀：心衰时，动脉血流缓慢，产生循环性缺氧，因动脉血氧饱和度降低和还原血红蛋白含量增加（$>50g/L$），而出现紫绀。④酸中毒：由于动脉血供不足，葡萄糖无氧酵解加强，使乳酸产生增多，因脂肪氧化不全，使酮体产生增多，加上同时存在的肾功能障碍，酸性物质排出减少，导致酸中毒。酸中毒会损害心脏功能，心肌收缩力进一步降低。

静脉系统循环障碍 ①心源性水肿：包括左心衰竭引起的肺水肿和右心衰竭引起的全身性水肿。左心衰竭时，左室舒张末期压力和左房内压升高，使肺静脉淤血、肺毛细血管流体静脉压增高。全身性水肿一般多发生于出现颈静脉充盈和肝肿大之后，主要原因为全身静脉压和毛细血管压增高，以及因醛固酮、抗利尿素分泌增多和灭活减少而引起的体内钠、水潴留。②呼吸困难：常见于左心衰竭，由于肺淤血、肺水肿，肺的顺应性下降，患者感到呼吸费力，这是因为肺血管感受器受刺激，经迷走神经传入而使呼吸中枢兴奋，支气管静脉淤血，支气管粘膜肿胀，呼吸道阻力增高，出现呼吸困难。其表现形式有：劳力性呼吸困难，多出现在剧烈活动或劳动后；端坐呼吸；夜间阵发性呼吸困难等。③消化道淤血：肝淤血见于右心衰竭早期，由于淤血、缺氧，使肝细胞功能减退、变性坏死和纤维组织增生，严重时发展为心源性肝硬化，此时，患者肝脏肿大、压痛，肝－静脉返流征呈阳性，以及黄疸，血清谷丙转氨酶活性增高。肠道淤血，致消化功能减退，食欲不振、恶心等症状。

心律失常

心律失常（arrhythmia）指由于心脏功能性或器质性病变，引起心脏冲动异常或（和）传导障碍产生的心搏频率或节律异常。心律失常会造成不同程度的血液动力学改变，严重时可以引起猝死。病因：①心脏本身疾病：包括各种类型的心脏疾病，如心肌炎，先天性、缺血性、风湿性、高血压性和中毒性心脏病，以及充血性心力衰竭等。②神经－内分泌系统功能紊乱：常见于交感神经或迷走神经功能异常、甲状腺功能亢进或低下、糖尿病性酸中毒、醛固酮增多或减少等。③其他：继发于电解质平衡紊乱、药物（如洋地黄）中毒、感染和维生素严重缺乏（如维生素 B_1）等。

类型和发生机制 心律失常的类型有自律性失常、传导性失常以及两者同时存在型。

自律性失常 主要由起搏频率和起搏部位异常引起的心律失常。又可分为以下两种。

（1）起搏频率变化而引起：窦房结的自律细胞受体温、电解质、自主神经等影响，或由于心脏疾病等原因。因窦房结起搏频率所致的改变，称为窦性心律失常，有窦性心动过速和窦性心动过缓两种。①前者是指由窦房结发出冲动频率过多，使心率增加超过 100 次/min，主要是由于心交感神经兴奋性增强，提高窦房结的自律性和浦肯野纤维的传导性而引起，此外，还可发生在低钾血症，细胞外 K^+ 浓度降低，抑制细胞膜对 K^+ 的通透性，以致最大复极电位水平绝对值变小及 4 期自动去极速度增快。高钙血症时，细胞外 Ca^{2+} 浓度增高，膜内外 Ca^{2+} 浓度梯度加大，使 Ca^{2+} 内流加快，4 期自动去极速度及 0 期去极速度加快，出现窦性心动过速。②窦性心动过缓：由窦房结发出的冲动频率过少，使心率减慢在 60 次/min 以下。主要由于心迷走神经兴奋性增强，其末梢释放的乙酰胆碱能增高膜的 K^+ 通道的通透性，促进 K^+ 外流。K^+ 外流增加，使窦房结最大复极电位水平绝对值增大及 4 期自动去极速度变慢，窦房结自律性降低，心率变慢。在高钾血症和低钙血症时，K^+ 和 Ca^{2+} 的流动方向和窦性心动过速时相反，导致窦房结 4 期去极速度及 0 期去极速度变慢，出现窦性心动过缓。

（2）自律细胞起搏部位的变化：当心脏潜在起搏点如房室交接区或浦肯野纤维的自律性增高，或由于窦房结自律性降低，或高位起搏点与低位起搏点之间有传导阻滞时，可出现自律细胞起搏部位变更，导致被动性或主动性异位心律。

被动性异位心律 凡窦房结不能发放冲动或冲动传导受阻，以致潜在起搏点发出的冲动控制全心或部分心脏活动，称为被动性异位心律，又称逸搏（escape）。连续 3 次以上的逸搏称为逸搏性心律。来自房室交接区的逸搏发自心室的称室性逸搏或室性自搏性心律。被动性异位心律的发生机制，是由于窦房结对其下位起搏点的超速抑制效应被解除。

主动性异位心律 凡潜在起搏点的自律性高于窦

房结时，以致潜在起搏点发放的冲动控制全心或部分心脏活动，由此而形成的心搏称为期前收缩或过早搏动。早搏可分为房性、房室交接性和室性三种，其中以室性最多，房性次之，交接性最少，其机制主要是：①延缓复极：当心肌缺血、缺氧、药物中毒时，由于心肌受损、病变程度不一，其复极速度有明显差异，有的可能已完全复极，有的则尚在复极过程中，即延缓复极，于是这两种细胞间就可能形成局部电位差，产生激动性电流，有可能引起已复极的心肌重新激动，出现单个或连续性灶性重激(focal reexcitation)，使异位起搏点自律性增高，形成主动性异位心律。②持续去极：指当心肌发生灶性损伤后(如心肌梗死等)，受损心肌细胞持续处于部分去极化状态，此时，在损伤心肌病灶和正常心肌间出现交界电流，它可加快正常浦肯野纤维4期自动去极速度，增强其自律性，形成异位心搏。③后电位：指在心肌细胞动作电位第3期完毕后，出现的振荡性电位变化。当细胞外电解质浓度改变(如低血钾，低血钙等)、物理性(如心肌被切断或牵拉等)以及缺血、缺氧、低渗溶液作用，可引起明显的后电位，使复极短暂中断，并发生重复性快速放电。若其电振荡的强度达到阈电位时，便可形成一个新的兴奋，通过后电位引起过早搏动、心室扑动或颤动。

传导性异常 心肌细胞具有传导冲动的性能，而心脏各部分传导冲动的速度是不等的。传导性失常主要表现为冲动传导的时程和(或)顺序的异常。现将其主要类型分述如下：

(1)递减性传导：指当冲动通过心脏某部时，正处于自动去极、部分去极、相对不应期等，此时因跨膜电位较低，Na^+内流的速度和强度减弱，故动作电位0期去极速度、振幅逐渐减小，引起传导进行性减慢。递减性传导可发生于心脏缺血、缺氧或某些药物(如洋地黄、奎尼丁等)的作用，以及迷走神经紧张性增高时、临床表现为冲动传导时间延长，心电图上P－R间期延长。

(2)隐匿性传导：指某个激动已经下传或逆行传导，但仅激动了某一部分传导组织，尚不能引起心房或心室的激动。因而在体表心电图上并不出现P波或QRS波群。当冲动通过正处于异常延长的有效不应期时，由于所引起的动作电位0期去极速度和振幅过低，只能形成局部部分去极化，不能形成可传布性的冲动。此时，冲动不能被传导，但由于传导组织被隐匿地去极，产生一个不应期，故能影响后续冲动的传导。隐匿性传导常见于房室交接区、窦房结交界区、左右束支异位起搏点等部位。

(3)不均匀传导：指当冲动的产生或传导呈不同步时，冲动波参差不齐地到达某一部位，于是在这些部位出现非同步性去极化，从而降低去极化速度和振幅，引起传导减弱或停滞，称为不均匀传导，它最易发生于纤维分布不均的房室交接区，也可见于房室束及其束支。

(4)传导阻滞：指冲动传导延缓或中断。传导阻滞可发生于心脏传导系统的任一部位，常见于房室交接区、房室束和浦肯野纤维与心肌细胞联络的网络区。临床以房室传导阻滞最为常见，即冲动自心房传导到心室的过程中出现阻滞。按阻滞程度的不等又可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度。①Ⅰ度房室传导阻滞，是由于房室交接区相对不应期延长所致的一种递减性传导，心电图表现为P－R间期延长。②Ⅱ度房室传导阻滞又分Ⅰ型、Ⅱ型两种。Ⅰ型是由于绝对不应期和相对不应期均延长，以相对不应期延长为主，其特征是室上性冲动相继通过房室交接区时，发生进行性递减性传导，最后形成完全阻滞，经过一段间歇后，冲动传导又可恢复，即当室上性冲动通过房室交接区的抑制区时，由于该区兴奋性尚未完全恢复，而又继续承受室上性冲动，因而出现传导衰减，直至最后一个室上性冲动完全不能通过该区时，发生一次心搏脱漏；以后，房室交接区的兴奋性暂时恢复正常，以致室上性冲动又能顺利地通过，继而又出现传导衰减，直至心搏脱漏，如此周而复始，循环不已，因此心电图表现为P－R间期进行性延长，直至QRS波群脱漏等周期性变化，即文氏(Wenckeback)现象。Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞，是由于房室交接区绝对不应期延长所致。当室上性冲动落在绝对不应期时，冲动不能通过阻滞区，心电图表现为QRS波群周期性脱漏。③Ⅲ度房室传导阻滞发生在绝对不应期占据整个心动周期，室上性冲动不能下传到心室，即完全性房室传导阻滞。近年来，通过房室束电图观察，发现传导阻滞还可发生于冲动自窦房结传至心室过程中的任何部位，即房内、房室交接区、房室束和左右束支。

心室预激　为窦房结的冲动通过房室旁路，提前到达心室并发生激动现象。心室预激伴有室上性阵发性心动过速时，称为预激综合征，即Wolf-Parkinson-White综合征。

单向传导阻滞　冲动只在一个方向(正向或逆向)发生完全阻滞现象。正常情况下，冲动可沿心肌细胞膜，呈双向传导，但在某些病理情况下，如缺血、缺氧、心肌纤维化等所致心肌细胞不同程度损伤时，可发生单向传导阻滞。单向传导阻滞与折返激动、平行收缩以及干扰、脱节等心律失常有密切关系。

折返激动　当心脏一处或多处发生损伤，出现正向单向传导阻滞，而其他部位的组织传导正常时，上位冲动可沿正常组织传导至阻滞部位的远侧端，再通过损伤区逆向传导至阻滞部位的近侧端。若冲动到达时，近侧端组织已过了不应期，就会再次被兴奋，即发生所谓折返兴奋。由折返兴奋所形成的异位激动，称为折返激动。目前，用折返激动来解释许多类型的心律失常如二联律、持续性房性或交接性心动过速、室性

心动过速以及纤颤等。

自律性和传导性均失常 心律失常往往同时存在自律性和传导性两方面障碍，包括并行收缩、扑动和颤动。

(1) 并行收缩：又称并行心律，是由两个或两个以上独立存在的起搏点发放的冲动，控制全心或部分心脏活动的一种现象。通常其中一个起搏点为窦房结，其他起搏点多数位于心室内，少数位于房室交接区，偶尔位于心房内，此时，窦房结起搏点和异位起搏点分别发放冲动，控制心脏的活动。

(2) 扑动和颤动：是由异常冲动所致的、快速的、伴有传导阻滞的一种心律失常。扑动时，收缩规则，心泵功能减弱；颤动时，收缩不规则，心泵功能丧失。在一定条件下，扑动可转化为颤动。通常心房扑动的心房律为 250—350 次/min，颤动为 400—650 次/min；心室扑动的心室率为 180—250 次/min，颤动为 150—500 次/min。关于扑动与颤动形成的机制，有如下三种学说：①认为扑动是单点灶性快速发放冲动所致，若周围组织尚处于不应期，落在相对不应期的冲动传导很慢，落在绝对不应期的冲动出现传导阻滞，以致形成多发性微小折返激动，均可导致颤动；多个异位起搏点同时发放冲动，并在心肌内相互干扰，也可引起扑动或颤动。②环形运动学说：当心肌出现单向传导阻滞，传导速度减慢以及不应期缩短时，冲动可循环往复，作环形运动而形成扑动或颤动。当冲动沿着一个方向作有规律的环形运动时，就形成扑动；当冲动作不协调的环形运动时，则形成颤动。临床上心房扩大时容易出现房颤，可能是由于冲动作环形运动所致。③多发性折返学说：近年来，有些学者认为折返激动是形成扑动或颤动的基础，当心肌存在多发性折返激动时，若折返规则，引起扑动；若折返不规则，则引起颤动。

心律失常对血液动力学的影响 主要表现为以下两方面：

(1) 对心脏功能的影响：①心率变化：心率在 40—180 次/min，可通过机体调节活动以维持心输出量，过慢或过快时，心输出量减少，出现组织供血不足。②心律不齐：频发早搏可引起心输出量降低，心房颤动引起心房搏出量明显降低。③心脏收缩不协调：心房和心室收缩不协调，可引起心房辅助泵功能降低或消失。在完全性房室传导阻滞时，心房收缩后不能继以心室收缩，房室瓣仍处于开放状态，可发生血流返流，使心输出量锐减。

(2) 对区域性血液循环的影响：①冠状循环：室上性心动过速、室性心动过速及室颤等时，由于心室舒张期缩短，心输出量减少，平均动脉压降低，可诱发心绞痛、心肌梗死和心力衰竭。②脑循环：心律失常时，除由于心输出量减少、血压下降等因素外，还与脑血管紧张度及脑血管有无病变有关，特别在脑动脉硬化患者，使脑缺血更为严重。③肾脏和其他内脏循环：频发性房性或室性早搏、房性或室性心动过速等都可减少肾血流量和肠系膜血流量，产生肾功能和肠道功能紊乱。

泌　　尿

泌尿

泌尿(urination)是指机体通过尿液生成和排泄而清除体内代谢产物的一种重要生理活动。其过程包括血浆内物质经肾小球滤过形成原尿以及内由肾小管和集合小管的重吸收而形成终尿,后者又经过肾盏、肾盂和输尿管的输送,并在膀胱内储存,最后在神经活动的调节和控制下,经尿道排出体外。机体依赖这一生理活动不仅排泄了血液内存在的大量代谢产物,如尿酸、尿素和肌酐等,还参与了人体水盐代谢和酸碱平衡的调节,从而维持机体内环境的相对稳定。一旦泌尿功能发生紊乱,机体的正常生命活动就会受到影响,严重者可因尿毒症而危及生命。

泌尿活动是由机体的泌尿系统,包括肾、输尿管、膀胱和尿道等器官完成的,其中肾是生成尿液的器官,执行这一功能者是两肾250万—300万个肾单位,后者主要由肾小球和肾小管组成。输尿管、膀胱和尿道则为排尿和储尿器官。

尿液的生成主要包括三个环节:即肾小球的滤过、肾小管和集合小管的重吸收以及它们的分泌功能。肾小球犹如过滤器,能滤过除大分子蛋白质以外的大量血浆内容物,进入肾小球囊的滤液即为原尿。当它经过肾小管各段和集合小管时,其成分和量均发生巨大的改变:极大部分的水和某些溶质被重吸收,并被转运出肾小管,重新回流入肾小管周围的毛细血管,此为肾小管和集合小管的重吸收功能;另一些溶质自管周的毛细血管转运入肾小管和集合小管,即为肾小管和集合小管的分泌功能。正是由于这两种作用,才使尿量大大减少,其成分与血浆相比也有明显不同(见“尿液”条)。

泌尿障碍可分为尿液生成障碍和排尿障碍,前者多因休克、中毒和某些肾脏疾病,尤其是肾小球和肾小管的弥漫性病变引起;后者则以发生于肾盏、肾盂、输尿管、膀胱和尿道的疾病引起,其中常见的有畸形、炎症、结石和肿瘤等。泌尿过程的障碍可引起肾功能不全。起病急、发展快者称急性肾功能不全,其原发疾病常为休克、中毒、弥漫性肾小球肾炎、恶性高血压等;病程漫长者常致慢性肾功能不全,常由先天性多囊肾、慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、高血压病、糖尿病等疾病所致。尿毒症常是泌尿系统功能障碍的最终结局。

肾

肾(kidney)是人体内生成尿液的器官。通过尿液的排泄,人体才得以维持体内水、电解质、酸碱的平衡及其内环境的相对恒定。此外,肾也是一个重要的内分泌器官,通过肾素和前列腺素,促红细胞生成素以及1α,25二羟维生素D_3等生成和分泌,分别参与机体血压、红细胞生成和钙、磷代谢的调节等。若先天性肾缺如或两肾发生弥漫性病变,如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎和晚期高血压病,则可因尿生成障碍和内分泌功能的紊乱导致肾功能不全,如不进行有效的治疗,如血液透析或肾移植,患者常因代谢产物的中毒而死亡。

胚胎发生 肾起源于胚胎中胚层的生肾节,自第3周胚胎起,该节分别经历三个不同而呈连续的发育阶段,即原肾、中肾和后肾。原肾可完全退化;中肾形成输尿管芽,后发育成集合小管、肾盏、肾盂和输尿管;后肾则演变成生肾组织,最后发育成肾单位。由于中肾输尿管芽和后肾的生肾组织在发育过程中有一个相互连通以及肾脏位置有一个上升的过程。因此,一旦因某些因素影响上述两个过程时,则可造成多种不同类型的肾先天性发育异常,如多囊肾、异位肾和马蹄肾等。

解剖位置及其结构 肾左右成对,分别位于腹后壁第12胸椎和第3腰椎之间的脊柱两旁,第12肋分别跨过右肾的上极和左肾的中部。肾外表面被脂肪组织和肾筋膜所包裹,称为肾脂肪囊。肾筋膜可发出一些纤维束与肾表面的纤维膜相连,对肾起到一定的固定作用,同时肾位置的固定还与腹内压、毗邻器官、肾脂肪囊和肾血管等因素密切相关。如维持肾位置固定的因素不健全或受损时,如人体过于消瘦,肾周围脂肪囊太少,肾的位置则可下移,临床称其为肾下垂或游走肾。

肾外观形如大豆,可分前后面、上下端和内外缘。肾内缘中部形成凹陷而称肾门,为肾血管、淋巴管、神经和肾盂出入的门户。内陷的肾门呈腔隙状,称为肾窦。肾实质表面有一层菲薄的纤维膜,正常时极易从肾表面剥离。一旦肾实质形成疤痕,表面有粘连,如慢性肾盂肾炎、肾梗死灶机化和肾硬化时,此膜则与肾实质紧密粘连,甚难被剥离。因慢性肾小球肾炎、慢性高血压病等引起的肾硬化时,肾体积明显缩小,质地变硬,表面常呈细颗粒状,病理上称其为颗粒性固缩肾。

肾的额状切面显示肾实质分为两部分:边缘部为皮质,中心部为髓质。皮质部常呈暗红色,主要由肾小球和近端、远端小管构成(分别见“肾小球”、“肾小管”条);髓质部颜色稍淡,为部分肾小管、集合小管的所在地。髓质部通常形成15—20个呈扇形的锥体,底面近皮质,尖指向肾窦,即为肾乳头。后者为肾小盏包绕,其数目少于肾锥体,一般2—3个肾锥体合并成一个乳头,故每侧肾约有7—12个乳头。在邻近的两个锥体之间的肾皮质则为肾柱,由髓质基底部形成伸向皮质的突起,称为皮质髓纹,为直细小管的部位。肾窦内常含脂肪组织、血管分支,中央为呈漏斗形的肾盂及其分支,后者分别称之为肾大盏和肾小盏。一旦肾实质内

形成疤痕时，皮质变薄，皮髓质条纹不清，乳头发生萎缩。

肾血管 肾动脉的分支为叶间动脉、弓状动脉和小叶间动脉以及终末细动脉，又称入球微动脉，后者进入肾球囊后形成血管球，为呈丛状的毛细血管网，继而又汇集成出球微动脉，并分支形成毛细血管网，营养肾小管和集合小管，肾小球病变所以可引起肾小管病变的原因即在于此。在髓质部有一部分毛细血管形成直小血管，最终又汇合成静脉。肾血管的这种特殊装置与肾小球滤过功能和肾小管、集合小管的重吸收功能密切相关的。一般成人两肾的体积仅占人体的0.4%，但流经两肾肾小球的血流量相当于心输出量的20%，这也与肾具有排泄体内代谢产物和维持机体内环境相对恒定的功能相适应。

肾淋巴管 肾毛细淋巴管位于肾纤维膜下和肾实质时，肾皮质的毛细淋巴管环绕分布于肾小球和肾小管周围；肾实质的淋巴管与肾纤维膜下的小淋巴管最终汇合于肾门处淋巴管，再注入腹主动脉和下腔静脉周围的腰淋巴结。由于肾纤维膜下的淋巴管与肾脂肪囊内的毛细淋巴管可存在交通支，故肾内感染也可蔓延到肾周围组织。

肾神经 肾由肾丛分支支配。交感干神经节前纤维来自脊髓胸11至腰2段，多数在腹腔神经节和主动脉肾神经节换元，少数与沿肾血管排列的节后神经元形成突触；节后纤维肾丛围绕肾动脉及其分支入肾，分布于肾血管、肾小球和肾小管，其功能是血管运动性的，经刺激可引起血管收缩、引起肾小球滤过率降低和少尿。此外，肾神经活动可使肾素释放增加，肾小管对钠的重吸收增多。迷走神经发出的副交感神经至肾从，节后纤维只分布于肾盂和输尿管。来自肾盂和输尿管上部的感觉纤维内脏神经传入脊髓胸10—12段。肾血管外膜也可能有传入纤维分布。

肾小球

肾小球(glomerulus)又称肾小体(renal corpuscle)，由入球微动脉分支构成的血管球和肾小囊两部分组成，并与肾小管一起构成肾的基本结构和功能单位，即称肾单位。肾小球的主要功能是滤过血浆形成肾球囊滤液(原尿)。两肾的肾小球为250万—300万个，呈圆球形，平均直径约为200nm。在肾的剖面上，肾小球呈鲜红色，颗粒状，并分布于肾皮质部。

肾小球组织结构 可分血管球和肾小囊两部分：

血管球 (glomerulus) 指位于肾小囊内、呈球形的毛细血管网。它起自肾动脉的终末支(入球微动脉)，后者在入球后常分为4—5支，故使整个血管球也略呈分叶状，4—5个小叶。在正常情况下，其分叶常不很明显，但在系膜增生突出的肾小球病变，如膜性增生性肾炎，其分叶则十分明显。整个毛细血管网被系膜所支持，并由肾小囊脏层上皮细胞覆盖。毛细血管网又汇聚成出球微动脉而离开肾小球。

肾小球的滤过膜可分为三层：由内皮细胞、基膜和肾小球脏层上皮细胞(足细胞)构成。

(1) 内皮细胞：多呈扁平状，胞核为卵圆形，且向腔内突出。胞质以近核处为丰富，内有少量线粒体、内质网和高尔基体。核远离处的胞质较稀薄，不连续，形成许多直径约为100nm的窗孔，其面积约为内皮细胞总面积的30%—40%。内皮细胞表面被一层富于涎酸的糖蛋白覆盖，使其呈负电荷状态。内皮细胞的窗孔及其细胞表面所覆盖的糖蛋白可阻止部分血细胞和大分子物质的通过，故被认为是肾小球滤过膜的第一道屏障。内皮细胞的标记蛋白为von Willebrand因子抗原，也可能有内皮素-1。内皮细胞增生和肿胀常见于急性和快速进行性肾小球肾炎时，它是导致毛细血管腔狭窄，甚至闭塞，进而影响肾小球血流量及其滤过率的病理基础之一。

(2) 基膜：位于毛细血管内皮细胞和肾小囊脏层上皮细胞之间，平均厚约300nm，其主要成分为Ⅳ、Ⅴ型胶原蛋白、粘着性糖蛋白(如纤维连接蛋白、层粘连蛋白等)，以及带负电荷的蛋白多糖(透明质酸、硫酸类肝素蛋白多糖)。因基膜富于糖蛋白，故应用过碘酸-Schiff(PAS)染色法染成红色。经电镜观察，基膜可被分为三层：即内、外电子稀疏层和中间致密层，其中内层厚20—40nm，外层厚约40—50nm，中层最厚约为200—240nm。基膜内可能存在直径不等的孔隙，其中直径小于2—8nm者为小孔；直径大于8nm者为大孔，以前者居多，约为后者的1 000倍。基膜依赖其机械和电荷的屏障作用，可有效地阻止血浆内带负电荷的蛋白质等物质的漏出，故基膜是肾小球滤过膜中最重要的屏障。基膜变薄、小孔或裂隙形成、分层状等常见于儿童某些遗传性肾炎，如Alport肾炎、薄基膜病，被认为是引起血尿的原因之一。基膜增厚是肾小球病变中常见的病理改变，可因免疫复合物沉积伴基膜新生或系膜基质插入所致，如见于膜性肾病和膜性增生性肾炎等。增厚的基膜内可因其大孔数增多以及电荷屏障功能的破坏，使其通透性大大增加，促使大量蛋白漏出，是临床出现肾病综合征的病理基础。

(3) 肾小球囊脏层上皮细胞：位于基膜外侧，呈扁平分支状，其胞质可有几个呈管状的初级突起，后者又分成多个呈短棒状的次级突起，部分还发出三级突起。次级或三级突起的末端呈"冠状"膨出，略呈"T"字形，称足突。足突直接与基膜的外稀疏层相接触，它们彼此呈犬牙交错，并相嵌排列呈栅栏状。胞质内还有高尔基体、内质网、溶酶体、核糖体等，其细胞骨架由直径为20—50nm的微管和直径为7.5—10nm微丝组成，其微丝可一直延伸到足突膜，经免疫荧光证明内含肌动

蛋白和角蛋白,由此可见足突具有收缩能力,可调节裂隙膜的通透性。足突表面有一层厚的细胞糖萼,富于涎酸,带负电荷,不仅可阻拦血浆白蛋白分子的漏出,也通过静电排斥作用,保持足突裂隙的存在,故脏层上皮细胞是滤过膜的第三道屏障。足突回缩或消失多见于大量蛋白尿时,尤以脂性肾病为突出,这归因于足突表面负电荷减少所致。

系膜 是支持血管襻存在的一种结缔组织样结构,位于血管襻的轴心部。它由呈星状的系膜细胞和基质构成,系膜细胞的形态在光镜下难以与内皮细胞相区别,电镜下显示胞质富于长短不一的突起,长者可伸向内皮下。胞质内有内质网、高尔基体、核糖体和各阶段溶酶体。核小,呈圆形或扭曲状,染色深。核周胞质与细胞突起内可有微丝、微管和弹性纤维。系膜基质在电镜下的形态及其化学组成与基膜相似。近年来,系膜细胞的体外研究获得了重大研究进展,已有足够证据表明系膜细胞不仅有其收缩功能,参与肾小球血流量的调节;且具有吞噬能力,可摄取和清除肾小球内沉积的异物或免疫复合物;还具有一系列生物合成功能,不仅合成细胞外基质,而且还可以合成酶类(如肾素、中性蛋白酶、纤溶酶原激活物及其抑制物、5′核苷酸酶等)、激素或细胞因子(如促红细胞生成素、白介素-1、白介素-6、血小板源生长因子、胰岛素样生长因子-1和肿瘤坏死因子α等)、生物活性脂质(如前列腺素类、血小板活化因子等),参与肾小球多种生理功能、炎症反应及其修复过程。系膜细胞增生和基质增多是肾小球疾病常见的病变,如见于IgA肾病、膜性增生性肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病性肾小球硬化等。系膜基质的不断增多可压迫毛细血管腔,甚至导致闭塞,不仅影响肾小球的血流量,也是引起肾小球纤维化的重要原因。

肾小囊 又称Bowman囊,为肾小管盲端膨大、凹陷而构成的杯状囊腔,可分两层,内层包绕血管球(如前述);外层又称壁层,后者除基膜外,内衬扁平上皮,胞质内有少量核糖体、粗面内质网、高尔基体和丰富的微丝。球囊腔与肾近端小管管腔相通。在急性、快速进行性肾炎时,肾小囊壁层上皮细胞在血浆内漏出的纤维蛋白(元)以及浸润单核细胞分泌的某些细胞因子(如IL-1)刺激下发生增生,在肾小囊腔内形成细胞团块,称新月体形成。后者可压迫血管球,并使囊内压升高,从而使肾血流量减少而降低肾小球的滤过率。

肾小球的滤过功能 肾小球的主要功能是滤过血浆,形成原尿,其功能的测定通常以单位时间内形成原尿的量,即肾小球滤过率(GFR)来表示,一般正常成人约为110—130ml/min。肾小球的滤过功能主要取决于下述三方面因素:

(1) 肾小球有效滤过压(EFP):即肾小球滤过膜两侧流体静压差与两侧胶体渗透压的代数和。鉴于原尿胶体渗透压极小,故忽略不计,因此EFP=肾小球毛细血管血压(Pg)-肾小囊内液体静压(Pc)-毛细血管内血浆胶体渗透压(πP),即以公式 $EFP = Pg - Pc - \pi p$ 来表示。根据动物肾组织微穿刺实验结果推算,正常成人的Pg约为5.98kPa(45mmHg),Pc约1.33kPa(10mmHg),πP在入球端为2.66kPa(20mmHg),出球端为4.65kPa(35mmHg),因此入球端的 $EFP = 5.98 - 1.33 - 2.66kPa = 2kPa$;出球端的 $EFP = 5.98 - 1.33 - 4.65kPa = 0kPa$。由此表明肾小球毛细血管的全长内并非均有滤液生成,近入球端明显多于出球端。在形成有效滤过压的上述三因素中,任何一种压力的改变均能引起有效滤过压的改变,从而影响肾小球的滤过率。现分别叙述如下:①肾小球毛细血管血压:由于肾血液循环具有自身调节的功能,故肾动脉血压一般维持在10.7—24kPa(80—180mmHg),肾小球毛细血管血压也较相对稳定。只有当肾动脉平均血压下降至6.65—7.98kPa(50—60mmHg)时,肾小球毛细血管血压才出现明显下降而影响肾小球的滤过率,甚至出现无血浆滤过,如休克状态时,平均动脉压低于7.98kPa(60mmHg)时,肾血流量明显减少,且伴有肾细小动脉的强烈收缩,致使肾小球毛细血管血压显著下降。在机体处于严重缺氧等病理情况下,也可因交感神经兴奋而影响肾血流量和肾小球血液动力学,从而导致肾小球滤过率的显著降低。②肾小囊内压:正常肾小囊内压是比较稳定的,但如肾盂或输尿管内结石、肿瘤等引起尿路梗阻时,肾小囊内压会显著增加,从而降低有效滤过压和肾小球的滤过率。③血浆胶体渗透压:正常情况下,其值较为恒定。当全身血浆蛋白降低,如肝硬化、肾病综合征等疾病时,可使血浆胶体渗透压降低而增加肾小球的有效滤过压及其滤过率。然而,由于组织间液增多,血液有效循环量降低,故肾小球滤过率并不增加;相反,在大量输液引起循环血量增多和血浆胶体渗透压被稀释性降低时,则会引起尿量增多。

(2) 滤过膜的通透性:肾小球滤过膜有机械和电荷屏障两种作用。机械屏障是指滤过物质分子大小的选择性,使分子量大于69 000的物质,如球蛋白、纤维蛋白原等不能透过滤过膜;电荷屏障是针对带负电荷的白蛋白所具有的阻拦作用,其中以肾小球基膜和脏层上皮细胞裂孔膜所起的作用最大。在正常情况下,白蛋白仅少量被滤过而进入原尿。但在膜性肾病等肾小球疾病时,滤过膜的屏障作用严重受损,通透性大大增加,常可引起大量蛋白尿。

(3) 滤过膜的面积:成人两肾约有250万—300万个肾单位,故肾小球总滤过面积约为1.6m²,接近人体体表总面积。滤过面积的增加或减少直接影响肾小球的滤过率。在急性或快速进行性肾小球肾炎时,发挥正常功能的肾小球数目减少以及慢性硬化性肾炎所致的大量肾小球纤维化后,都能使肾小球滤过面积明

显减少而降低肾小球滤过率，引起少尿，甚至无尿。相反，当肾小球血流量增加到正常的3倍时，肾小球毛细血管的全长都具有滤过功能，使其滤过膜面积大大增加，尿量也就明显增多。

球旁复合体

球旁复合体（juxtaglomerular apparatus，简称JGA）是指肾小球血管极三角区内形态结构和功能特殊的一类细胞群，其中包括球旁细胞、球外系膜细胞、极周细胞和肾远端小管的致密斑细胞，其主要功能是通过球旁细胞分泌肾素来调节血压、肾小球血流量和水盐代谢。

球旁细胞 由入球微动脉壁的平滑肌细胞衍化而成。球旁细胞为肌上皮样细胞，呈立方或多边形，核较大，胞质丰富，弱嗜碱性，内含数量不等的特殊分泌颗粒，可经Bowie、过碘酸－Schiff（PAS）、甲苯胺蓝或荧光染料硫黄素T等染色法加以证实。应用免疫组化法证明其颗粒内含有肾素。电镜也可显示该细胞胞质内有中等量粗面内质网和高尔基体，胞质内有膜包绕的分泌颗粒，大小不等，直径平均约500nm，呈圆形或椭圆形。多数分泌颗粒呈均质状，内含中等电子密度的致密团块；少数分泌颗粒呈扇状结构，可能为未成熟或新形成颗粒。该细胞以出胞作用的方式释放肾素。后者多数先入肾间质，后由毛细血管或淋巴管回流进入血液，少数也可直接进入入球微动脉。

肾素是一种特异性蛋白酶，分子量约为50 000，当被释入血液后可作用于血浆内的血管紧张素原（由肝生成的α_2球蛋白）裂解转变为血管紧张素Ⅰ（10肽），后者经肺等脏器内存在的转换酶（为含锌糖蛋白）的作用而降解为血管紧张素Ⅱ（8肽），也可进一步经氨基肽酶A的作用降解成血管紧张素Ⅲ（7肽）。血管紧张素Ⅱ和Ⅲ均为血管收缩剂，具有明显的升压作用。应用免疫组化法也可证明球旁细胞内含有少量血管紧张素Ⅱ，它可被释放入局部区域，直接影响肾入球微动脉的口径以及作用于富有血管紧张素Ⅱ受体的系膜细胞，使其处于收缩状态，从而影响肾小球血流量。然而又发现球旁细胞膜和胞质溶酶体中同时存在一种能分解血管紧张素Ⅱ和Ⅲ的血管紧张素酶，使其进一步降解而失活，具有抑制升压的效应，从而调节肾小球的血流量。在病理情况下，如肾缺血、盐入量减少和切除肾上腺的实验中，球旁细胞胞质内颗粒增多，球旁细胞的容积和肾素分泌细胞增多，后者不仅限于入球微动脉，也可见于出球微动脉、球外系膜细胞、极周细胞，甚至见于肾小囊上皮细胞中。临床上的Bartter综合征，即因球旁细胞增生和肿瘤所致。

球外系膜细胞 位于肾小球入球微动脉和出球微动脉之间的一群细胞，又称垫细胞，它与球内系膜细胞呈连续性分布。细胞体积较小，胞质着色浅，细胞表面有突起，细胞器少，其功能不明。在某些条件刺激下，球外系膜细胞可转变为具有肾素颗粒的细胞。在实验性盐皮质激素减少时，球外系膜细胞发生增生和肥大，胞质内可出现肾素颗粒。

极周细胞 位于血管极肾球囊脏层和壁层上皮细胞移行处，它常包绕着血管极，故称极周细胞或极周上皮细胞。极周细胞基底面位于肾小囊的基膜上，游离面则向着球囊腔，表面有微绒毛。细胞间有复合连接，胞质内有丰富的粗面内质网和发达的高尔基体，并充满大量呈球形的有膜颗粒，直径约100—500nm，甲基蓝、PAS和Bowie染色呈阳性。该细胞分泌颗粒的性质不清，故其功能也不明。在实验中发现，当动物体内钠耗竭时，极周细胞内的颗粒被排入肾小囊腔，故推测是能促进肾小管对钠离子具有重吸收作用的物质，以保持血钠浓度的恒定。

致密斑 在远端小管接近肾小球血管极处，紧靠肾小球一侧的上皮细胞变成细长高柱状，排列紧密，且在该处形成一个椭圆形之隆起，直径约40—70μm，称为致密斑。致密斑上皮细胞在电镜下显示其游离面有微绒毛和短而不规则的皱襞，偶见单根纤毛。相邻细胞顶部有紧密连接，侧面有指状突起相嵌，基底面有皱褶，核常靠近细胞顶部，高尔基体在其下方。顶部有胞膜内陷形成的小泡，内质网和多聚核糖体分散在细胞质内。致密斑细胞间存在间隙，可流通水分等，并能随肾脏功能状态的不同而变大或缩小，甚至关闭。

致密斑的功能是感受尿钠浓度和调节肾素分泌。其机制可能通过致密斑细胞基部的指状突起与球旁细胞的连接，或肾小球血管极与致密斑之间接触面的改变而控制肾素的分泌而产生。当远端小管内原尿量和钠离子含量减少时，远端小管直径变小，与肾小球血管极的接触面缩小，促使肾素分泌；反之，当远端小管内钠离子增多，远端小管直径变大，与肾小球血管极接触而增大，则肾素分泌减少。但这种说法尚未得到统一，某些疾病，如艾迪生病、Bartter综合征患者的致密斑面积增大，而Conn综合征患者的致密斑面积则比正常人要小。

肾小管

肾小管（renal tubule）起自肾小球的肾小囊而终止于集合小管的管道结构，全长约55mm，与肾小球一起构成肾组织基本的结构和功能单位，即称肾单位。肾小管的主要功能是将肾小球滤过液中大量水分、无机盐离子以及全部葡萄糖和氨基酸等分子选择性地进行重吸收，并将周围细胞外液中存在的某些无机盐和其他溶质分泌入尿液，从而调节机体的内环境，包括水、电解质和酸碱平衡。

胚胎发生和组织结构 肾小管如同于肾小球一

样，均起源于后肾组织。肾小管全程可分为下列各段：

近端小管　是肾小管中最长、最蟠曲的一段，也是构成肾皮质的主要部分。小管内衬单层立方或柱状上皮，细胞体积较大，界限不清，胞质呈嗜酸性，细胞顶端有刷状缘。电镜下显示上皮细胞顶端具有丰富的微绒毛，基底部间的胞质顶端形成许多小管状结构，并形成胞饮小泡，胞质基底部具有丰富的线粒体。细胞基部的质膜形成许多内褶。相邻细胞间侧面形成许多侧突，呈指状交叉，以致造成光镜下细胞界限不清。

髓袢　又称亨利(Henle)袢，全程呈"U"字形结构，由下列各段组成：①粗降支：形态极似近端小管，直径为60μm。②细降支：形态相似毛细血管，直径仅为12μm。③细升支。④粗升支：形态极似远端小管。

远端小管　为肾单位的末端段，与集合小管相连。光镜下显示其管腔较大，上皮细胞体积较小，多呈立方形，无刷状缘，胞质内细胞器较少，弱嗜酸性。电镜下可见胞质顶端小管和胞饮小泡缺如，但细胞间镶嵌的指状突起和细胞基底部质膜内褶仍很显著，胞质内富于与细胞长轴相平行的杆状线粒体。

肾小管的重吸收功能　肾小球滤过液量每日可达18L，而尿量每日仅为1.5—2.0L，表明滤过液中的水分有99%是被肾小管和集合小管重吸收而返回血液循环。进入肾小管的原尿称小管液，其质和量与尿液(即终尿)有明显不同(见表)。

正常人肾小球滤过量、排出量和肾小管重吸收量(g/24h)

成分	肾小球滤过量	尿中排出量	肾小管重吸收量*
Na^+	540.0	3.3	537.0
HCO_3^-	300.0	0.3	300.0
K^+	28.0	3.9	24.0
Cl^-	630.0	5.3	625.0
葡萄糖	140.0	0.0	140.0
尿素	53.0	25.8	28.0
肌酐	1.5	1.5	0.0

* 部分差数不足以代表重吸收量，例如K^+，目前已知最后排出的K^+主要是远端小管分泌，而滤过液中的K^+已被全部重吸收。

(1) 葡萄糖的重吸收：吸收部位主要在远端小管，属主动重吸收过程，以逆浓差的方式进行。管腔面细胞膜存在载体蛋白，可与葡萄糖及Na^+同时结合形成复合体，后将葡萄糖及钠从管腔外转向内侧，进入细胞的Na^+再与侧膜面上的钠泵作用，将其排出至细胞外液。Na^+的重吸收是主动过程，而葡萄糖的转运则是继发性的。重吸收的葡萄糖可透过管周膜而进入组织液，最后被回流入血。正常情况下，肾小球滤液中的葡萄糖几乎全部被吸收，但如机体血糖浓度过高，超过9—10mmol/L(160—180mg/dl)时，肾小球滤液中的葡萄糖则因部分肾小管对葡萄糖重吸收功能已达到极限，此时尿中可出现葡萄糖，其肾小管重吸收葡萄糖的极限被称为肾糖阈。鉴于尿葡萄糖含量的升高也可使尿液的渗透压升高，进而可影响对水的重吸收，可引起多尿。若血糖浓度继续升高，尿糖含量也将随之不断增加。当血糖浓度增高到肾小球的葡萄糖滤过的量与尿中的排出量之差值保持不变时，则表示全部肾小管对葡萄糖的吸收均已达到极限，此差值就是葡萄糖吸收的极限量，男性为375mg/min，女性为300mg/min。

(2) Na^+的重吸收：原尿中约99%的Na^+被吸收，排出量仅为1%。除髓袢细降支段外，肾小管各段和集合小管都能重吸收钠，但各段的吸收能力不同，其中近端小管可吸收滤液中的65%，远端小管约占10%，其余Na^+则被髓袢升支和集合小管上皮所吸收。Na^+的重吸收除髓袢细升支段外，其余各段均依赖于管周膜上的钠泵作用，属主动吸收过程，如近端小管对Na^+的重吸收是因管壁细胞Na^+浓度明显低于原尿，由于细胞膜对Na^+的通透性较高，尿Na^+极易以扩散的方式进入细胞，且细胞内的电位也比管腔低(电位差大于60mV)，更有助于Na^+向细胞内扩散，当细胞内Na^+浓度增高时，细胞侧膜上钠泵被激活，将Na^+泵出而进入细胞间隙，使细胞内Na^+浓度降低，从而有利于小管液中的Na^+不断地通过上述机制进入细胞内。Na^+在细胞间隙液中浓度升高又有利于水分的重吸收，使其细胞间隙液的量增加而升高静水压，后者可促使Na^+和H_2O透过基膜进入邻近的毛细血管内，也可使Na^+和H_2O通过细胞紧密连接而回到小管腔内，此现象称为回漏。因此，Na^+的重吸收量应是肾小管上皮细胞重吸收量减去回漏量。Na^+的重吸收除伴有负离子、葡萄糖、氨基酸吸收外，还有与H^+、K^+的逆向交换。肾小管其他各段对Na^+的重吸收机制不尽相同，尤其是髓袢粗升支段。目前研究表明，Na^+的重吸收只发生在Na^+、K^+、Cl^-同时存在时，其载体可能按1个Na^+、2个Cl^-、1个K^+的比例发生结合运转，Na^+和Cl^-的重吸收均为主动过程。

(3) K^+的重吸收：滤液中的极大部分K^+在近端小管被重吸收。终尿中的K^+主要是由远端小管和集合小管分泌的。其吸收机制也是主动转运过程，而且管腔膜则是吸收K^+的关键部位。

(4) HCO_3^-的重吸收：HCO_3^-在肾小管内的重吸收是以CO_2的形式进行的，即肾小管细胞分泌H^+，与$NaHCO_3$中的Na^+发生交换，Na^+被重吸收，HCO_3^-则与H^+结合生成H_2CO_3，后者则分解成CO_2和H_2O，CO_2能很快通过细胞膜向细胞内扩散，在细胞内碳酸酐酶的催化下与H_2O再合成H_2CO_3，然后离解为HCO_3^-和H^+，HCO_3^-则可随Na^+被重吸收入血，由此可见，血液中的HCO_3^-是细胞内生成的。

(5) Cl^- 的重吸收：随上述髓襻粗升支段外，大部分 Cl^- 的重吸收是伴随 Na^+ 进行的。如在近端小管，随 Na^+ 的主动重吸收而致管腔内相对带负电，受电位差的影响，HCO_3^- 和 Cl^- 则被重吸收。其中 HCO_3^- 较易被重吸收，并伴有大量水的重吸收，使小管液中的 Cl^- 浓度升高，更促使 Cl^- 的被动吸收。

(6) 其他溶质的重吸收：小管液中氨基酸的重吸收机制与葡萄糖相似，也是与 Na^+ 协同转运的，然而两者的载体蛋白不同。一般认为存在四种氨基酸载体，分别转运不同种类的氨基酸重吸收进入血液。滤液中的少量蛋白质、尤其是小分子量蛋白质可通过肾小管上皮细胞的胞饮作用而被吸收。HPO_4^{2-}、SO_4^{2-} 的重吸收可能也是与 Na^+ 结合于同一载体蛋白上同向转运吸收的。

(7) 水的重吸收：滤液中 99% 的水分在肾小管各段和集合小管被重吸收，其中近端小管吸收约 65%—70%，髓襻约 10%，远端小管约 10%，集合小管约 10%—20%。水在小管内的重吸收属被动过程，可分为两种情况：①在近端小管水的重吸收是伴随溶质而被吸收的，与体内缺水与否无关，但受小管液中溶质浓度的影响，如溶质浓度增高或存在某种不能被吸收的溶质（如甘露醇），则减少水的重吸收而使尿量增多，称为渗透性利尿。②在远端小管和集合小管水的重吸收过程，尽管也通过渗透作用发生，但其上皮细胞对水的通透性受垂体分泌的加压素（又称抗利尿激素 ADH）的调节，且与机体内水的出入情况相关。如机体缺水，ADH 分泌增加，上皮细胞对水的通透性增加，则对水的重吸收也增加，尿量减少，机体的缺水状态得到改善；相反，机体大量饮水，ADH 分泌减少，上皮细胞通透性降低，水的重吸收减少，以排出更多的水分，此称水利尿作用。

肾小管的分泌功能 肾小管各段和集合小管上皮细胞可分泌下列物质：

(1) H^+：其过程是细胞内 CO_2 与 H_2O 在碳酸酐酶催化下生成 H^+ 和 HCO_3^-。H^+ 主要依靠 Na^+-H^+ 交换和 H^+ 泵作用而分泌人小管液，此是肾调节机体酸碱平衡的一个重要生理过程。

(2) K^+：正常人尿中所含的 K^+，主要是由远端小管和集合小管分泌入小管液内。其分泌过程是属被动转运过程。由于远端小管细胞内 K^+ 浓度远远高于细胞外液和小管液，因此 K^+ 可以顺浓度梯度向管腔及细胞间隙扩散。由于小管液中 Na^+ 被重吸收，管腔液呈负电位，因而 K^+ 容易向小管液中扩散。K^+ 的分泌与 Na^+ 的主动重吸收有密切关系，在远端小管和集合小管的 Na^+-K^+ 交换与 Na^+-H^+ 交换有竞争作用，即前者交换增多时可使后者交换减少。例如在酸中毒时，小管细胞内碳酸酐酶活性增加，H^+ 分泌增多，于是 Na^+-H^+ 交换增加而 Na^+-K^+ 交换减少，尿中 H^+ 浓度增加，血液中 K^+ 浓度增高；碱中毒时，小管细胞内碳酸酐酶活性受抑制，H^+ 产生减少，Na^+-H^+ 交换减少而 Na^+-K^+ 交换增加，尿中 H^+ 浓度减少，血液中 K^+ 浓度减低。此外，远端小管和集合小管中液体流量增加时，也将增加 K^+ 的分泌。通常在渗透性利尿和某些药物利尿时，均伴有尿 K^+ 增加，故易产生低钾血症。

(3) NH_4^+：肾小管（主要是远端小管和集合小管）细胞能够利用谷氨酰胺（在谷氨酸酶作用下）和一些氨基酸中 NH_2 基产生氨（NH_3）而分泌入小管腔。NH_3 的分泌也与 H^+ 的分泌密切有关。NH_3 在细胞内生成，由于管腔液为酸性，所以使 NH_3 向小管腔扩散后，绝大部分与 H^+ 结合而成 NH_4^+，即 $NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$，只有 1% 以游离 NH_3 形式存在。NH_3 是脂溶性的，容易透过细胞膜而人小管腔或管周液，小管液中的 NH_3 再与肾小管分泌的 H^+ 结合成 NH_4^+，它进一步与强酸盐的负离子结合而生成弱酸性的铵盐，如 NH_4Cl、$(NH_4)_2SO_4$ 等，并随尿排出。肾脏通过形成铵盐，既排出了体内多余的 H^+，又使得尿液的 pH 不致过低，有利于 H^+ 的继续分泌。

(4) 尿酸与肌酐：原尿中的尿酸盐约有 90% 在近端小管中被重吸收，其余在远端小管中被重吸收，通常人体所排出的尿酸，来自肾小管的分泌。血中乳酸浓度增加时，肾小管分泌尿酸盐减少，尿中排出量减少而血中浓度增高。大剂量保泰松、水杨酸等药物能抑制尿酸盐的重吸收，使其排出量增加。从肾小球滤出的肌酐，不被肾小管重吸收，血浆中肌酐含量增加时，肾小管还能分泌肌酐。临床上常可通过对患者血肌酐浓度的测定以反映其肾小球滤过功能。

(5) 其他物质：进入机体的碘锐特，既能从肾小球滤过，又能由肾小管排泄。进入体内的酚红等主要是通过肾小管的排泄而排出体外的。临床上根据以上物质由肾排泄的特点而设计出各种肾功能试验。

球管平衡

球管平衡（glomerulotubular balance）是指在生理情况下，不论肾小球滤过率增加或减少，肾小管（主要是近端小管）对管中滤液的重吸收率始终保持在占肾小球滤过率的 65%—70% 的现象。这表明肾小管的重吸收率（每分钟对滤液重吸收的毫升数）与肾小球滤过率之间存在着紧密的关系，即肾小球滤过率增加，肾小管的重吸收率也提高；反之，前者减少，后者也相应地降低。球管平衡的生理意义在于使终尿量不致因肾小球滤过率的增减而出现大幅度的变动，尤其是对 Na^+ 的排出具有调节作用。

球管平衡的机制与近端小管对 Na^+ 的定比例重吸收有关。近端小管对 Na^+ 的重吸收量常是滤过量的

65%—70%,从而决定了肾小管对滤液的重吸收率也占滤过量的65%—70%。定比例重吸收机制常用泵-漏模式来解释:在肾血流量不变的前提下,当肾小球滤过率增加时,进入近端小管旁毛细血管的血流量相应减少,但此处血液中因水分减少而致血浆蛋白浓度相对地增高,即呈现毛细血管内压下降,而胶体渗透压升高。此时,小管旁组织液就加快回流入毛细血管,组织间隙静水压随之下降,后者又可促进小管细胞间隙的Na^+和H_2O加速进入小管旁的组织间隙;而且回漏入管腔的量也因此而减少,最后导致Na^+和H_2O进入近端小管旁毛细血管的量增多,即重吸收量增多。相反,若肾小球滤过率减少,使发生完全相反的变化,但其重吸收率保持不变。此外,肾小管重吸收功能的改变也可反馈地引起肾小球滤过率发生相应的变化。当近端小管重吸收量减少时,可导致小管内压增加,继而引起肾小囊囊内压增加,造成肾小球滤过率减少,这也是一种球管平衡现象。须指出的是在渗透性利尿时,这种平衡现象可发生改变,临床上某些患者形成的水肿常与球管平衡障碍有关。例如在充血性心力衰竭时,肾灌注压和血流量明显下降,但由于出球微动脉发生代偿性收缩,肾小球滤过率仍能维持原有水平,因此滤过分数(肾小球滤过率/肾血流量×100%)增大,近端小管旁毛细血管压下降,血浆胶体渗透压增高,可导致Na^+和H_2O重吸收增加,肾小管重吸收率可超过70%,引起Na^+和H_2O在体内潴留而引起组织水肿。

管球反馈

肾小管内滤液的情况(包括流速、成分)对肾小球滤过功能的调节作用称为管球反馈(tubuloglomerular feedback, TGF),其结果是协调肾小球的滤过功能和肾小管对滤液的重吸收作用,保持进入远端肾小管的水和溶质的量。管球反馈机制的完成有赖于球旁复合体中远端小管的致密斑细胞,后者为小管液中溶质或Na^+浓度的感受器。当流经该细胞小管液中的Na^+增多时,能刺激该肾单位肾小球入球微动脉(有时也包括出球微动脉)收缩,从而降低肾小球的血流量和滤过率。致密斑处小管液中Na^+的浓度是髓襻小管液流量的函数。虽然致密斑并不直接感受小管液流量的改变,但髓襻升支粗段的稀释作用使得致密斑部位的溶质浓度几乎完全由小管液流量所决定,因此小管液流量的变化可通过溶质或Na^+的浓度来启动TGF。参与此反馈机制的介质有肾素、血管紧张素、前列腺素、腺苷和钙离子等(见"球旁复合体"条)。TGF受到许多全身情况改变的影响,在人体被快速注入生理盐水、输血、长期过多摄钠、高蛋白饮食、一次性葡萄糖大量摄入或注入、一侧肾切除或肾动脉狭窄、急性单侧输尿管梗阻等情况下,TGF的敏感性降低;相反,限制钠盐摄入、出血、失水、血压降低、移植肾等情况时,TGF的敏感性增强。

集合小管

集合小管(collecting duct)是指连接肾远端小管,并逐渐汇集成乳头管的管道结构,长约20—22mm,最长者可达38mm。其功能大致与肾小管相似(见"肾小管"条)。

集合小管起源于胚胎时期的中肾输尿管芽,而肾单位则起源于后肾组织。如在胚胎发育过程中,上述两部分不同起源的组织在肾内不相连通则可导致先天性多囊肾。集合小管全程可分为三段:即弓形集合小管、直集合小管和乳头管。弓形集合小管连接肾单位的远端小管,位于皮质迷路进入髓放线处,因呈弧形而得名;直集合小管位于髓放线内,呈平行排列;经髓质外区和内区,直集合小管相互合并,在近肾小盏处,汇集成管腔较大的乳头管,经乳头开口于肾小盏。

集合小管的管径由起始部约40μm到乳头管处的200μm左右,乳头管的直径可达200—300μm。其内衬上皮自低立方状而至乳头管处的高柱状。光镜下显示其细胞胞质透亮,几乎不着色(此与细胞器缺少有关),而细胞界限十分清晰。电镜下显示细胞游离面微绒毛少而短小,几无胞膜内褶及侧面指状突起,细胞间尚可见一种电子密度较深的细胞,常称暗细胞或闰细胞,其功能尚不明。

集合小管上皮对水的通透性受抗利尿激素调节,后者可促使上皮对水的通透性增加,使管液中的水分靠其渗透作用而进入高渗状态的髓质,由此尿液发生浓缩;如抗利尿激素减少,集合小管对水的通透性降低,管液中水分不能透出而溶质则依然被重吸收,使尿液稀释。集合小管上皮(与远端小管上皮一起)重吸收钠和分泌钾受醛固酮的调节。醛固酮的作用初步发现有以下几方面:①加强钠泵作用。②增加膜对Na^+的通透性。③增强细胞线粒体内ATP的生成。上述作用都可促进Na^+在肾小管的重吸收,从而发挥其对机体保钠排钾及酸化尿液的作用。醛固酮的作用均系通过上皮细胞膜存在的醛固酮受体作用而发挥的。

肾间质

肾间质(renal interstitium)通常指肾单位、肾小管、集合小管、乳头管和血管之间存在的少量结缔组织。正常肾组织的间质以肾髓质部,尤其是肾乳头部较为丰富,通常由纤维、基质和细胞构成。纤维以胶原纤维(Ⅰ、Ⅲ型)和网状纤维为主,前者在肾皮质常分布于肾小球和肾血管周围,在髓质部则以肾小管和血管周围为多;而网状纤维往往与肾小管和肾小囊基膜相融合。

基质可分为蛋白多糖和间隙液(主要为组织液)。细胞的类型在皮质部主要为成纤维细胞和组织细胞(又称树状突细胞);髓质部的细胞除成纤维细胞外,还有一种特殊类型的间质细胞(又称星状细胞),多位于肾小管和毛细血管基膜处。间质细胞可有三种类型:Ⅰ型细胞多呈梭形或不规则形,胞质内富含脂滴、内质网和高尔基体,可能与生成前列腺素(PGE_2、PGI_2、PGA_2等)或其他舒血管的脂类物质有关;Ⅱ型细胞多呈圆形,胞质内有较多游离核糖体和稀疏分布的内质网,不含脂滴;Ⅲ型细胞呈扁平状,即为血管外周细胞。上述间质细胞的功能至少有以下几种:①合成前列腺素类物质,具有扩张肾血管和促进Na^+、H_2O排出的作用。②吞噬功能。③生成间质纤维和基质。④作为垂体加压素的靶细胞。⑤收缩功能,促进尿液浓缩。

肾间质病变可发生于临床各种不同原因的肾脏疾患,多继发于肾小球、肾小管以及肾血管的病变,常见的病理变化包括:①间质水肿:指间质内间隙液增多,可为组织液、尿液或淋巴液等,镜下见肾小管被水肿液分隔,间质结构疏松。此时肾体积常增大,其重量增加,严重者可为正常肾之3倍,色泽苍白。间质水肿多见于各种原因引起的急性肾功能衰竭、肾静脉血栓形成、急性间质性肾炎和同种异体移植肾的排斥反应等。肾间质水肿可导致或加重肾小球滤过率的降低。②间质纤维化:是指肾间质内成纤维细胞增生和胶原纤维增多。凡各种原因引起肾小管萎缩或消失时,肾间质常发生纤维化。如肾脏病变仅累及部分肾小球或肾小管时,间质纤维化则呈灶性分布;若肾脏病变呈弥漫性分布时,如终末期肾硬化,肾间质纤维化则可累及整个肾脏。与此同时,肾间质还常有炎细胞(主要为淋巴细胞、浆细胞和单核细胞)浸润和小淋巴管显现。③间质内浸润:指来自血管或肾小管的异常物质,如尿酸盐、钙盐、淀粉样物、纤维蛋白和免疫复合物等,以及细胞浸润,如中性粒细胞浸润多发生于急性肾盂肾炎、结节性多动脉炎;淋巴细胞和浆细胞浸润多见于各种类型的肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾梗死、间质性肾炎等;大量单核细胞浸润则多见于肾移植排异反应。在急、慢性白血病时,肾间质内以大量幼稚白细胞浸润为主要病变。

尿浓缩和稀释

机体根据不同情况通过肾脏调节功能而使排出的尿渗透压高于血浆或低于血浆,称为尿的浓缩和稀释(urine dilution and concentration)。浓缩尿的渗透压可为血浆的4倍;稀释尿的渗透压仅为血浆的1/7—1/10。

尿浓缩和稀释的机制现常用逆流培增的模式加以解释,其根据是:①人和哺乳动物的髓旁肾单位有较长的呈"U"形髓襻,并伴有相应的直小血管,管内液体、直小血管内的血液均逆向流动,这是逆流倍增的组织学基础。②从肾皮质髓质连接部直至乳头顶部,其组织液的渗透压与血浆渗透压相比,呈进行性增高,即乳头顶部组织液的渗透压可为血浆的几倍。③近端小管前2/3段中的小管液与血浆相比是等渗,远端小管始段为低渗,而集合小管、乳头体尖端以及相应的直小血管内液体都是高渗。④髓襻转折处的液体始终是高渗性(即使在水利尿时)。上述结果表明,肾髓质部由外髓区向内髓区存在高渗的浓度梯度区,集合小管则居中,只要小管上皮对水的通透性保持良好状态即可形成浓缩尿。稀释尿的形成则是由于远端小管以后段上皮对水的通透性减少的结果,即尿液流过远端小管时,内含的物质仍不断地被重吸收,而水却不能相应地透过上皮而进入周围的高渗环境所致。

逆流倍增的主要内容包括:①升支粗段能主动重吸收NaCl,但水和尿素则不易通透,使髓质外层组织间隙液NaCl浓度逐渐增高而呈高渗性,管内液却因NaCl浓度下降成为低渗小管液。②远端小管对尿素通透性低,在抗利尿激素作用下,水被重吸收,管内尿素浓度逐渐增高。③内髓区集合小管对尿素的通透性增加,管内高浓度尿素可以顺浓度差向髓质间隙液扩散,使间隙液渗透压升高。④髓襻降支细段对NaCl和尿素不通透;对水高度通透。髓间质高渗吸水,使降支小管液中NaCl逐步增高,在转折处达最高。⑤髓襻升支细段对NaCl通透,而对水不易通透。小管液流过时,由于NaCl的浓度差而扩散到组织间隙液,进一步提高内髓部组织间液的渗透压。同时升支中的NaCl浓度又逐渐下降。⑥尿素再循环,即在髓襻升支段,尿素由组织间液进入小管,而NaCl则扩散入组织间液。⑦直小血管的辅助作用,小血管内皮对H_2O和NaCl都能自由通透,以保持渗透压的梯度。

尿的浓缩和稀释一方面取决于髓质的高渗梯度的形成,另一方面依赖于体内抗利尿激素的分泌和调节。抗利尿激素可使远端小管和集合小管上皮对水的通透性增加;而缺乏抗利尿激素时,上述部位上皮对水不通透。由此可见,该激素分泌增多时,尿变得浓缩;该激素分泌减少时,尿呈稀释。

尿浓缩和稀释过程还受其他因素的影响,其中包括:①髓襻逆流倍增作用可因肾脏疾患累及内髓、乳头部组织而使尿浓缩能力减弱。凡能影响髓襻升支粗段对Cl^-主动转运的各种因素,都可使髓质的高渗梯度难于形成,从而极大地减少水的渗透性重吸收,形成大量稀释尿。呋塞米(速尿)和依他尼酸(利尿酸)等利尿药的利尿机制就是通过抑制髓襻升支粗段对Cl^-的重吸收而起作用的。此外,由于尿素对髓质形成高渗梯度有重要作用,故当机体处于营养不良,尤其是蛋白质摄入不足时,体内尿素量减少,也可影响髓襻逆流倍增机制。②直小血管逆流交换作用的减弱,如直小血管

中血流加快时，血浆中的 NaCl 和尿素被大量运走，从而影响髓质高渗梯度。③集合小管对水通透性的改变，发生在集合小管各种病变，如淀粉样变性等。当因某种病变影响集合小管对水的重吸收时，尿的浓缩功能降低。

肾血浆清除率

肾血浆清除率(renal plasma clearance)又称肾清除率，是一种定量地测定整体内肾脏排泄功能的方法，通常以肾脏在单位时间内(通常为每分钟)能将血浆内存在的某种物质彻底加以清除的单位容积数(毫升数)来表示。其具体计算需要测量三个数值：即尿中某物质的浓度(U)，常以毫摩尔每升(mmol/L)来表示；每分钟尿量(V)，以 ml/min 表示；血浆中某物质的浓度(P)，以 mg/100ml 表示。C 为该物质的血浆清除率，用 ml/min 表示。因 $U \times V = P \times C$，故 $C = \frac{U \times V}{P}$ ml/min。

C 是一个抽象的概念，也是一个推算的数值。实际情况应是肾脏并不一定能将每毫升血浆中的某种物质完全清除出去，而仅是其中的一部分。同时，肾脏每分钟排出某物质的量($U \times V$)应该是肾小球滤过量与肾小管、集合小管的重吸收量和分泌量的代数和，即：$U \times V = F \times P - R + E$(其中 F 为肾小球滤过率；P 为滤液中某物质的浓度，与血浆浓度一致；R 为重吸收量；E 为分泌量)。

若某种物质在肾小球内被自由滤出，也不被肾小管和集合小管重吸收或分泌(R和E均为0)，则 $U \times V = F \times P, F = \frac{U \times V}{P}$。菊粉就属于这种物质，故可被用来测定肾小球的滤过率。

内生肌酐清除率 组织代谢过程中所生成的肌酐称为内生肌酐，后者能自由地被肾小球滤出，在肾小管和集合小管中虽能被重吸收，然而在远端小管中却重新分泌入尿，在正常情况下，内生肌酐清除率可用以代表肾小球滤过率。但是在测定内生肌酐清除率时要排除肾外因素的影响，如需禁食肉类食品 2—3d，也要避免剧烈运动或体力劳动，同时须收集 24h 的尿量。其计算公式为：

$$\frac{\text{尿肌酐浓度}(\mu mol/L) \times 24h/\text{尿量}/L}{\text{血浆肌酐浓度}(\mu mol/L)} = \text{内生肌酐清除率}(L/24h)$$

中国成人内生肌酐清除率平均为 128L/24h(约 89ml/min)，比菊粉清除率略低，这种降低是由于采用苦味酸显色法测定肌酐时，血中有非肌酐物质也能显色所致，而尿中此物质则较少。肾功能衰竭时，随着血中肌酐浓度的升高，远端小管的肌酐分泌也相应增加，此时内生肌酐清除率也远大于菊粉清除率。若此时仍以内生肌酐清除率来代表肾小球滤过率，就会低估肾功能不全的程度。

尿素清除率 肾小球滤出液中的一部分尿素在肾小管中被重吸收，而肾小管却不分泌尿素，故尿素清除率要小于菊粉清除率(125ml/min)，一般为 70ml/min，这就提示约 40% 的尿素是经肾小管重吸收回去的。尿素的重吸收量受尿量的影响很大，如尿量为 2ml/min 时，约 40% 的尿素只在近端小管被重吸收；但尿量少于 2ml/min 时，尿素除被近端小管重吸收外，集合小管在抗利尿激素的作用下，也可重吸收尿素，上述两个部位重吸收尿素的量可达 60%，尿素清除率也随之减少。尿素清除率可用于推测肾小球的滤过功能，但是当肾小球严重毁损而使肾小球滤过率减少时，残存肾单位中渗透性利尿加强，会减少尿素在肾小管中的重吸收，以致尿素可相对较多地随尿排出。严重肾功能衰竭时，甚至出现尿素清除率实际上近似肾小球滤率，此时就不能按常规的比值从尿素清除率来推算肾小球滤过率。

渗透物质和游离水的清除率 肾对尿浓缩和稀释的能力可以用渗透活性物质清除率(简称渗透物质清除率 Cosm)和游离水清除率(C_{H_2O})来测定。

渗透物质清除率系指单位时间内，有多少血浆清除了其中所含的与尿中相等的渗透物质总量，以 ml/min 为单位，其计算式如下：

$$Cosm = \frac{Uosm \times V}{Posm} \qquad (1)$$

上式中 V 为单位时间内的尿量(ml/min)，Uosm 和 Posm 分别为尿和血浆中的渗透浓度(mOsm/L)可以冰点下降法测定，也可简单地从比重来推算。正常成人在空腹时，渗透物质清除率为 2—3ml/min。

游离水清除率系指单位时间内，肾的排尿量与渗透物质清除率之差，单位也是 ml/min：

$$C_{H_2O} = V - Cosm \qquad (2)$$

依照以上两式，如果尿和血浆的渗透浓度相等，即所得的是等渗尿，Uosm = Posm，则游离水清除率将为零(V - Cosm = 0)。

如果尿为高渗，尿的渗透浓度比血浆大得多，而尿量极少。如：Uosm = 1 200mOsm/L，Posm = 300mOsm/L，V = 0.5ml/min，则依上列两式：

$$Cosm = \frac{Uosm \times V}{Posm} = \frac{1\,200 \times 0.5}{300} = 2.0ml/min$$

$$C_{H_2O} = V - Cosm = 0.5 - 2.0 = -1.5ml/min$$

游离水清除率为负值，可用 TC_{H_2O} 来代表，其中的"C"表示在集合小管中有水的净重吸收。由此说明游离水是由肾小管转运于血浆，也即肾有真正的游离水重吸收，其重吸收值相当于 1.5ml/min。

反之，如尿为低渗，Uosm 和 Posm 分别为 30 和 300mOsm/L，尿量很多，假定为 20ml/min，则：

$$C_{osm} = \frac{30 \times 20}{300} = 2.0\text{ml/min}$$

$$C_{H_2O} = 20 - 2.0 = 18.0\text{ml/min}$$

此式中显示游离水清除率为正值,说明血浆中有一部分游离水被清除,从而使血浆渗透浓度回升。

输尿管

输尿管(ureter)为一对上连肾脏、下通膀胱的细长肌性管道,全长约25—30cm。其功能是将肾生成的尿液输送到膀胱暂时贮存。

胚胎发生和解剖结构 输尿管起自第4周胚胎的中肾管,初为输尿管芽,如发育异常可致输尿管数目、位置、大小和形状异常,常见者有一侧不发育、横位输尿管、输尿管先天性狭窄、憩室或膨出、巨输尿管和输尿管开口异位等。

输尿管起自肾盂,分别沿两侧腰大肌下行,并斜向中线靠拢而终于膀胱底的两侧外上角。按其所在部位的不同,常分为腹部、盆部和膀胱壁内部三段。男子输尿管在进入膀胱处与输精管交叉而过,女子输尿管在经过子宫两侧、子宫阔韧带基底部,约相当于子宫颈阴道上部1.5cm处,子宫动脉从其上方跨过。在进行子宫切除时,切忌损伤输尿管。斜穿膀胱壁内部的一段,长约1cm。输尿管管径在各段不一,平均直径为5mm,其中有三处较为狭窄:即与肾盂交界处的管径约为2mm;在跨过髂血管处,管径约为3mm;在穿入膀胱壁处,管径约1—2mm。肾结石排出时常嵌塞于上述狭窄处。

组织结构 输尿管管壁结构由内向外分别为粘膜、肌层和外膜三层:①粘膜层:形成许多皱襞使管腔呈星状,内衬移行上皮,在管壁收缩时为4—5层细胞,基层细胞呈柱状,表面细胞呈立方形,胞质丰富,可有1—2个核。在扩张时仅为2—3层细胞。上皮下基膜不明显。固有层由致密结缔组织构成,内含较细的胶原纤维和少量弹性纤维以及弥散的淋巴组织。肾盂结石随尿液排出时常可擦伤输尿管粘膜而引起血尿。起自粘膜层的肿瘤多为移行上皮来源。②肌层:主要由内纵行和外环行两层平滑肌组成。于输尿管下1/3段处,在外环行肌外又增加一层纵行肌层,但其分界不清。肌层的收缩和舒张可驱使尿液流入膀胱。输尿管壁内部段环形肌消失,纵行肌穿过膀胱壁抵达膀胱粘膜处,靠其收缩可协助管口开放。在输尿管开口处,膀胱粘膜褶叠成瓣膜,当膀胱充盈时,瓣膜受压而关闭输尿管口,起防止尿液倒流的作用。③外膜:为疏松结缔组织。

血管、淋巴管和神经 输尿管血供来自多支动脉,每侧约有3—9条动脉分支,自上而下分别由相邻动脉分支供给。腹部输尿管的动脉多自输尿管内侧而来;盆部的动脉可来自输尿管内侧或外侧血管。输尿管的静脉与动脉伴行。输尿管的上1/3淋巴回流入肾淋巴结和腰淋巴结;中1/3段注入腰淋巴结;下1/3段注入膀胱淋巴结和髂内淋巴结。输尿管的神经成丛状,其上部来自肾丛和主动脉丛;中部来自上腹下丛和腹下丛;下部来自下腹下丛和腹下丛。

输尿管功能 尿液由肾生成后,凭借输尿管的蠕动可将尿液推进到膀胱中储存。输尿管蠕动的进行有赖于管壁呈螺旋状排列的平滑肌纤维的收缩和舒张活动。

尿液一旦进入肾盏,被动性扩张引起肾盏环行肌收缩,肾盏管腔变小而将尿液驱入肾盂。肾盂也因被牵张而收缩,并将其收缩波自输尿管上端传布到下端而引起输尿管的蠕动。在正常人,蠕动波起自肾盏,在其发生之前先有动作电位,随着动作电位和蠕动波而传布到整个输尿管,故这一区域称为输尿管蠕动的起步点。输尿管的蠕动可产生较高的管内压,这是驱使尿液排泄和克服膀胱内压的先决条件。此外,输尿管的某些部分可因被动性扩张而形成呈梭形的尿小池,每侧输尿管可同时出现两个或多个尿小池,从而承受由上段输尿管蠕动波驱送而来的尿液。尿小池的形成可增强输尿管收缩力量,增强输尿管排泄尿液的能力,驱送尿液不间断地流入膀胱。

输尿管活动受自主性神经支配,交感神经主要来自肾丛和腹下神经丛;副交感神经则来自盆神经的支配。在输尿管各层都有大量无髓鞘神经纤维的分支并形成壁内神经网。引起输尿管平滑肌细胞发生收缩的兴奋是直接在肌细胞之间以电的方式传布,而不是通过神经纤维传导的。然而,刺激肾神经可以使输尿管蠕动的频率显著增多,刺激盆神经分支,也可引起下段输尿管收缩。在输尿管下1/3段中,存在胆碱能与肾上腺素能受体,前者为乙酰胆碱所激活,使输尿管紧张性增强;后者又分为α和β两种,α肾上腺素能受体为肾上腺素和去甲肾上腺素所激活,可使输尿管紧张性增强,收缩频率增多,幅度增大,而β肾上腺素能受体则为异丙肾上腺素所激活,使输尿管的紧张性降低,收缩频率减少,幅度下降。因此,神经系统对输尿管活动也有某种影响和调节作用。

输尿管常见疾病有结石、感染和肿瘤,它们常可引起腰腹部疼痛、血尿和尿液成分的改变等表现。

膀胱

膀胱(bladder)是一个位于盆腔内的肌性囊状器官,其功能是暂时储存尿液,并依赖神经活动的支配而间隙性地将积聚的尿液迅速地逼出而排出体外。一般成人的膀胱容量约为300—500ml,而新生儿则仅为50ml。

胚胎发生和解剖结构 膀胱起自胚胎时期的后肠和尿囊，至第5周末，后肠和尿囊之间的间叶组织形成泄殖腔隔，从而将泄殖腔分隔成位于背侧的直肠和腹侧的泌尿生殖窦，后者发育成膀胱和尿道。膀胱顶部原来与尿囊相连，至胚胎第2个月，膀胱由管状发育成囊状，但其上端仍保持原状，并长成脐尿管。出生后脐尿管退化成脐尿管索。如果此发育过程受阻，可引起多种先天性畸形，如膀胱瘘管形成、膀胱外翻、膀胱憩室以及脐尿管发育异常(脐尿管瘘、窦道、囊肿等)。

空虚的成人膀胱呈三面圆棱的锥体形，其尖端向前上，位于耻骨联后的后方称膀胱顶，有脐尿管索(脐正中韧带)连至脐部。基底向后下方，呈三角形称膀胱底。两输尿管位膀胱底的外上角。膀胱底的下角与尿道相连。顶与底之间的大部分则为膀胱体。体可分为上面(腹膜被覆)和两个前下面(对向耻骨及盆膈)。前下面与底部下角会合处(其内面为尿道内口)可称为膀胱颈。当尿液充满时，膀胱呈卵圆形，膀胱顶升至耻骨联合以上，其前下面可与腹前壁及耻骨相接，被覆于膀胱上面的腹膜也上移。膀胱与邻近器官的毗邻在男女有所不同，在男性有精囊腺及输精管的末段紧贴在膀胱底的后方，更后有直肠膀胱筋膜与直肠相隔，膀胱下角插入前列腺底部，膀胱上面的腹膜则向后移至膀胱底上方。当膀胱充盈时，腹膜被推至耻骨联合以上，故可在耻骨上方进行膀胱穿刺导尿而不致伤及腹膜。膀胱与直肠之间的腹膜凹陷称直肠膀胱陷凹。而女子膀胱底部与子宫颈和阴道相邻。底的下角与尿生殖膈相接，故膀胱位置较男性为低。膀胱与直肠之间的腹膜凹陷被子宫分隔成两个腹膜凹陷：前方的膀胱子宫陷凹与后方的直肠子宫陷凹。幼儿的膀胱呈梭形，因骨盆尚未发达，故几乎全在骨盆以上，位于腹腔。以后随年龄增长而逐渐降人盆腔内。老年人因肌肉收缩力减退，盆膈承托力减弱，位置更低。

空虚膀胱的内壁形成许多皱襞，充盈时消失。而膀胱三角区的内壁是光滑的，其三角形为两侧输尿管口和尿道内口所连成，常为膀胱镜检査的一个形态标志。

组织结构 膀胱壁的组织结构与输尿管壁相似，由粘膜、肌层和外膜组成。粘膜上皮为移行上皮，其层次和形状随膀胱的收缩和舒张而发生改变，膀胱皱襞通常由粘膜层形成。当膀胱收缩时，粘膜上皮变厚，细胞可达8—10层；当膀胱扩张时，上皮细胞层次减少，细胞变扁。好发于膀胱的疾病，如结石、炎症和肿瘤，常可致粘膜上皮发生形态改变，如炎症时可使上皮细胞坏死、脱落而形成粘膜溃疡，伴有炎症细胞浸润，某些慢性炎症还可形成上皮增生，形成息肉或乳头状突起，或移行上皮发生腺形化生或鳞形化生。发生于膀胱的肿瘤以移行上皮乳头状瘤或乳头状癌为最常见，此时膀胱粘膜上皮常形成乳头状突起，镜下显示上皮增生明显，细胞层次增多，细胞大小不等和异型性，呈现肿瘤细胞的形态特征。膀胱壁的固有层为较密的结缔组织，内含胶原纤维和弹性纤维，有丰富的血管，常可见弥散的淋巴组织和淋巴小结。发生于膀胱的炎症或恶性肿瘤常可累及膀胱的固有层。膀胱的肌层很厚，由许多呈螺旋形平滑肌束组成，又称逼尿肌，其间夹有丰富的结缔组织和血管。各层肌束的分界不明显，但大致能分为内纵行、中环行和外纵行三层。在尿道内口处，中层肌纤维增厚形成膀胱括约肌或尿道内括约肌，在尿道内括约肌的外方为尿道外括约肌，它受躯体阴部神经支配。外膜由疏松结缔组织组成，含有血管、神经和淋巴管。

血管、淋巴管和神经 膀胱的血供主要来自膀胱上、下动脉。闭孔动脉、直肠中动脉、子宫动脉、阴道动脉或输精管动脉也可分出小支至膀胱。静脉在膀胱底汇成膀胱静脉丛，最后由数支膀胱静脉回流人髂内静脉。膀胱上面和外下面的淋巴管注人髂外淋巴结；膀胱底的淋巴管注入髂内和髂外淋巴结；膀胱颈的淋巴管注人骶淋巴结和髂总淋巴结。膀胱是由膀胱神经丛分支支配的。膀胱丛含有交感、副交感和感觉纤维。交感神经节前纤维起自脊髓胸11—腰2，于椎前神经节换元后，节后纤维延伸至膀胱丛，多为收缩血管的纤维，少数纤维可能在射精时收缩膀胱括约肌。副交感神经节前纤维来自脊髓骶2—4节，经盆内脏神经至盆丛，再由此发出至膀胱丛，其作用是控制排尿。感觉纤维包括本体感觉和痛觉纤维，分布于膀胱粘膜与肌肉，传导肌的牵张感觉和膀胱颈的痛觉，其纤维可传人脊髓骶2—4；腰11—腰2。

排尿反射 排尿时，膀胱颈开放，并非由于膀胱括约肌的舒张，而是逼尿肌主动收缩使后尿道缩短和变宽的结果，与此同时，伴有尿道外括约肌的舒张。

膀胱逼尿肌和括约肌的功能是受神经系统调节的，有三对神经与排尿活动有关：①盆神经(副交感神经)：是支配膀胱的主要运动神经，其传出冲动可引起逼尿肌收缩。②腹下神经(交感神经)：对逼尿肌活动无明显作用，其传出冲动除了使膀胱三角的血管收缩外，在射精时可使膀胱颈关闭。③阴部神经(躯体神经)：支配会阴的横纹肌和尿道外括约肌，其传出冲动能引起外括约肌收缩从而阻止尿的排出。当膀胱充盈时，逼尿肌受到牵张，外括约肌紧张性增强、膀胱的胀满感主要由盆神经中的感觉纤维传人，到达脊髓腰骶部(S2、S3)排尿反射的初级中枢，同时冲动也到达脊髓上中枢(包括大脑皮质、下丘脑和低位脑干几个水平)的排尿反射高级中枢，并产生排尿意识。大脑皮质、下丘脑主要对排尿起抑制作用，有适当的排尿机会时，其抑制被解除，开始排尿反射。此时冲动沿盆神经传出，引起逼尿肌收缩，使膀胱颈成漏斗状，内括约肌松弛而开始排尿。尿液进入尿道还可刺激尿道感受器，产生

的冲动再沿盆神经传到中枢，反射性抑制阴部神经，使外括约肌松弛，逼尿肌收缩加强，尿液被其膀胱内压而逼出。在排尿末期，由于尿道海绵体肌收缩，可将残留于尿道的尿液排出体外。至于膀胱过度胀大或结石刺激膀胱粘膜所引起的痛觉，则主要由腹下神经中的感觉纤维传入。尿道的感觉包括痛觉系由阴部神经传入。排尿反射障碍可引起尿失禁、尿潴留等症状。

尿道

尿道（urethra）是指起自膀胱尿道内口，终于尿道外口的排泄通道。男性尿道具有排尿和排精作用；女性尿道则只有排尿作用。男、女性尿道的解剖结构明显不同，故分别叙述之。

男性尿道　男性尿道较长，约 18—20cm，全程可分三段：①前列腺部：长约 3cm，尿道几乎垂直穿过前列腺，管腔最宽，呈梭形，两头细小而中间大。后壁有纵行隆起，称尿道嵴，其中央高处称为精阜。在精阜的两侧有射精管开口。尿道嵴两侧还有呈散在分布的前列腺管开口。②膜部：长约 1.2cm，是尿道最短、最狭窄之处，位于耻骨联合下方的尿生殖膈内，且被尿道膜部括约肌所环绕。③海绵体部：是男性尿道最长的一段，约为 14—15cm，纵贯尿道海绵体。起始部略膨大，称球部，开口于阴茎头的尖端。在膜部与尿道部之间的薄弱处，易发生尿道损伤。尿道全长有三个狭窄部、三个膨大部和两个弯曲。三个狭窄部分别为尿道内口、尿道膜部及尿道外口；三个膨大部则分别为前列腺部、尿道球部和阴茎头的舟状窝。尿道有前后两个弯曲，后曲又称耻骨下曲，位耻骨联合下方，弯曲的凹侧向前下方；前曲又称耻骨前曲，位耻骨联合的前方，弯曲的凹侧向下方。前曲固定不动，而后曲则可在阴茎被牵向腹前壁时变直，此时尿道形成一个凹侧向上的弯曲，此即为向尿道内插入导尿管的位置。临床上常将尿道前列腺部和膜部称为后尿道；而将尿道海绵体部称为前尿道。前列腺结节状增生、肿瘤等疾患可引起尿道管腔变小狭窄。

尿道管壁分为三层，即粘膜、粘膜下层和肌层。前列腺部的粘膜上皮为移行上皮；膜部和海绵体部则为复层或假复层柱状上皮，有时含杯状细胞。从阴茎舟状窝（尿道外口）起，被覆上皮则转变为复层鳞状上皮，与阴茎头表面的上皮相连接，基膜明显。上皮内形成许多内陷，称为 Morgagni 陷窝，有许多呈分支的粘液腺与它相通，称尿道腺（littre gland）。腺细胞多呈柱状，胞质内含有粘液。此腺以海绵体部居多，并可伸向粘膜下层。固有层是疏松结缔组织，内有丰富的弹性纤维网、散在的平滑肌和血管。海绵体在固有层和粘膜下层周围。前列腺部的平滑肌为呈内纵行和外环行两层。膜部除内环、外纵两层平滑肌外，还有一层呈环行的横纹肌，即尿道括约肌。海绵体部则仅有一薄层环行肌。

男性尿道的前列腺部血供来自膀胱下动脉；膜部血供来自肛门（直肠）动脉和会阴动脉；阴茎海绵体部血供来自阴茎动脉的分支尿道动脉。男性尿道前列腺部、膜部的淋巴和女性尿道的淋巴液回流至髂内淋巴结，部分淋巴管也可回流至髂外淋巴结。尿道海绵体部的淋巴则回流至腹股沟深淋巴结，部分淋巴管可终止于腹股沟浅淋巴结，或经腹股沟淋巴结至髂外淋巴结。男性尿道的神经主要来自前列腺丛及阴部神经的分支尿道球神经。

女性尿道　较男性尿道短、粗而直，且具有扩张性。全长约 5cm，直径约为 8mm，起自尿道内口，在耻骨联合与阴道间斜向前下，穿越尿生殖膈而开口于阴道前庭。尿道开口呈乳头状，尿道口内有平滑肌形成的膀胱括约肌围绕。通过尿生殖膈时，又有横纹肌包绕，称尿道阴道括约肌，分别环绕尿道和阴道。尿道壁可分为粘膜、粘膜下层、肌层和外膜四层。粘膜形成许多纵行皱襞，各段上皮不一，近膀胱处为移行上皮，中段为假复层柱状上皮，外段（尿道口处）则为复层鳞状上皮。上皮内陷形成陷窝，并有粘液腺与之相连，形成与男性尿道相似的尿道腺，但较为少见，也可分泌粘液，腺腔内含有胶样分泌物。固有层由疏松结缔组织组成，粘膜下层含丰富的弹性纤维和呈海绵状的小静脉丛。肌层分为内纵行和外环行两层平滑肌，环行肌较发达。肌层间有丰富的毛细血管和结缔组织，外膜为疏松结缔组织，与阴道外膜及四周纤维结缔组织相连，且含有许多神经和血管丛。

女性尿道的血供来自膀胱上动脉、膀胱下动脉、子宫动脉及阴部内动脉分支。静脉与同名动脉伴行，汇入髂内静脉。女性尿道的神经来自膀胱丛、子宫阴道丛分支及阴部神经的分支。

尿液

尿液（urine）即泌尿器官的排泄液。正常成年人 24h 的排尿量为 750—2 000ml[1ml/(kg·h)]，按体重计算小儿的排尿量则为成人的 3—4 倍。然而，尿量的多少受水分摄入、尿素及钠等溶质排泄量、出汗及呼吸失水的情况，以及心、肾功能的影响。尿量经常多于 2 500ml/d 为多尿，少于 500ml/d 为少尿，如少于 100ml/d 则算作无尿。

尿液的物理特性　包括：

尿色　正常尿液如稻草黄色，呈色与尿液中所含色素尿胆原、尿胆原与肽的结合物、尿红素和卟啉类物质等有关。尿量少而比重增大时，尿色加深，可呈深黄色。异常情况下，尿液可因血红蛋白或肌红蛋白进入而呈红色；因尿胆素或胆红素增多而呈红褐色；卟啉增

多而呈红葡萄酒色;血红素、高铁血红蛋白、黑色素及黑尿酸可使尿液呈黑褐色;尿中含有脂粒则为乳糜尿,混浊而呈乳白色。尿放置过久可因尿胆原及黑尿酸等自行氧化而变暗色深。

尿气味 新鲜正常尿无气味。氨气味常因尿路感染细菌分解尿素产氨所致;含大量酮体的尿液可因丙酮挥发而有水果甜味,有些食物,如大蒜等可致尿液有其相应的特殊气味。

尿酸度(pH) 正常尿的 pH 一般在 4.5—8.0 之间,但可随食物及体内代谢情况而发生改变,饭后尿液略偏碱;发热、出汗、饥饿及体内蛋白质分解旺盛时,或酸中毒时,尿酸度增加;碱中毒或肾小管酸中毒时,尿液偏碱。尿液混入血、脓或细菌,其中的尿素经尿素酶分解释出氨,也可使尿液呈碱性。尿酸度可分为滴定酸度和真酸度,前者指尿液酸度总量,经滴定测出;后者为尿 pH。

尿相对密度 正常尿相对密度为 1.003—1.030,与其中固体成分量相关。糖尿病、热性病、腹泻和呕吐等失水情况,可致尿相对密度高于 1.030;水利尿、尿崩症或服用利尿药时,尿相对密度可低于 1.003。肾病变严重者,尿相对密度则相当于肾小球滤液,常恒定于 1.010 左右。

尿渗透压 正常尿渗透压为 50—1 300mmol/kg(50—1 300mOsm/L),平均为 290mmol/kg(290mOsm/L),与尿中电解质浓度相关。在多数情况下,与尿相对密度相平行,进水多者尿渗透压下降,失水者则升高。

尿浊度 新鲜尿清澈透明,放置后变混,系粘液蛋白析出所致。碱性尿可由于磷酸或草酸的钙盐沉淀而混浊;强酸性尿冷却后可因尿酸盐析出而形成砖红色沉淀。病理情况下可因尿液内含有细菌、上皮细胞、血细胞及粘液等而变混浊;大量脂类混入则形成乳糜尿。

尿液的化学组成 尿液含多种排泄物,与血浆相比,营养成分的含量甚微。正常尿的主要成分及其排出量见表。

尿糖 正常尿含微量葡萄糖(0.28—1.1mmol/L),一般定性检查为阴性。当血糖升高或肾糖阈 9—10mmol/L[(160—180mg/dl)]降低时,尿中葡萄糖增高则形成糖尿。健康人一次进食 200g 以上葡萄糖可出现饮食性糖尿。刺激第四脑室底部或各种紧张情况导致肾上腺素大量分泌,可促使肝糖原分解增强而出现一时性糖尿。胰腺病变或其他原因引起胰岛素分泌不足时,血糖升高,尿糖持续增多而出现糖尿病。肝病变、甲状腺功能亢进、垂体功能亢进、肾上腺皮质功能亢进或肥胖症等,均可因高血糖而出现糖尿。肾小管重吸收糖的能力减弱可致肾性糖尿。此外,哺乳期妇女可出现乳糖尿;有些先天性代谢障碍可出现戊糖尿、半乳糖尿或果糖尿;先天性粘多糖症患者尿中可出现糖氨多糖。

正常尿主要成分及其排出量

成 分	尿中排出量/24h
葡萄糖	0.28—1.1mmol(50—200mg)
蛋白质	<100mg
尿素氮	360—540mmol(10—15g)
肌 酐	7—17.6mmol(0.8—2g)
肌 酸	0—0.76mmol(0—100mg)
尿 酸	2.4—5.9mmol(0.4—1.0g)
尿胆原	0.3—3.4μmol(0.2—2.0g)
酮 体	0.69—0.86mmol(40—50mg)
K^+	51—102mmol(2—4g)
Na^+	130—220mmol(3—5g)
Cl^-	280—420mmol(10—15g)
Ca^{2+}	2.5—7.5mmol(100—300mg)
无机磷	23—48mmol(700—1 500mg)

尿蛋白质 正常尿含微量蛋白质,主要为白蛋白(占 20%—80%)和由肾小管、输尿管等上皮细胞分泌的糖蛋白,但临床常规检查则为阴性。当正常人处于激烈运动、精神激动、热水浴及月经前期,可出现短暂时间的尿蛋白阳性,称一过性蛋白尿。儿童脊柱前曲压迫肾静脉,因肾小球滤过增强而致直立性蛋白尿。各种肾脏疾病,如肾小球病变、肾中毒、肾循环障碍等均可引起肾性蛋白尿,后者有肾小球性和肾小管性蛋白尿之分。肾小球性者多为高分子量蛋白质,除白蛋白外,还可含转铁蛋白、球蛋白等,此因肾小球滤过增强所致;肾小管性者则以低分子量蛋白质(分子量小于40 000)为主,如微球蛋白、视黄醇结合蛋白,系因肾小管对低分子量蛋白质重吸收障碍所致。然而,肾性蛋白尿常以上述混合性为多见。其他特殊类型的蛋白尿还有本-周(Bence-Jones)蛋白尿、血红蛋白尿、肌红蛋白尿等。

酶 尿液中出现的酶可有多种,如在胰腺炎或其他致胰管内压升高的某些疾病时,常可出现尿淀粉酶;肾小管或尿路移形上皮细胞损伤时,尿液内可出现β-葡糖醛酸酶、β-N-乙酰氨基葡糖苷酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶等;尿路感染、泌尿系统恶性肿瘤时也常可使尿液中有些酶的活性升高。此外,前列腺分泌的酸性磷酸酶、精液中的乳酸脱氢酶也可出现于尿液之中。

非蛋白含氮化合物 种类可有多种,可因排泄机制的不同而出现的量和种类极不一致。

(1) 氨基酸:占尿总氮量的 1%—2%。每日尿中的游离氨基酸约 1g,结合氨基酸约 2g,其中以组氨酸、甘氨酸为多见。多种氨基酸出现尿中,且含量增多常见于重金属、药物中毒等引起的肾小管损伤以及某些先天性肾小管病变,如范可尼症、肝豆状核变性等,此因肾小管重吸收氨基酸障碍所致。一些肾小管先天性

缺陷,如氨基酸转运载体缺陷或个别氨基酸代谢异常可引起个别氨基酸或部分氨基酸在尿中增多而形成特殊氨基酸尿,如苯丙酮尿症中出现的苯丙氨酸尿。

(2) 尿素:是尿中主要的含氮排泄物,其量决定于氮的摄入量,正常人为360—540mmol/d。

(3) 肌酐:是肌酸的代谢产物,尿液中的含量因人而异,肌肉发达者排泄量多。肌肉萎缩或甲状腺功能减退者排泄量减少。尿中肌酐排泄量与人体重之比值称为肌酐系数,正常男子为160—283μmol/kg,女子为88—221μmol/kg,小儿约为88μmol/kg左右。肥胖者系数低,肌肉发达者系数高。肌营养不良者也较低,但因患者肝内合成过多的肌酸而形成肌酸尿。

(4) 尿酸:是嘌呤代谢产物,多随尿液排出。临床上痛风、白血病、骨髓瘤等因伴嘌呤代谢增强可致尿酸增多,后者也可见于肾小管病变而影响重吸收障碍者;而当肝肿瘤或先天性代谢异常,如黄嘌呤氧化酶障碍时,尿酸含量则可减少。

(5) 氨:在尿中的排泄量随机体酸碱平衡情况而变化。正常排出量为29.4—58.8mmol/d,碱中毒时排出极低,酸中毒时排出显著增多。

(6) 胆色素:因人而异,一般以1:20稀释的尿用Ehrlich试剂检测仍呈红色者为正常含量。胆道梗阻时,因尿液内尿胆原减少,即使尿液不稀释,也不出现反应;而肝病变或溶血性疾病时,由于尿胆原排出增加,尿液稀释度显著增加仍可发生阳性反应。尿胆原经氧化易转变为尿胆素,其含量也发生相应改变。

直接胆红素在血中升高到34.2—51.3μmol/L(20—30mg/L)以上时,如肝细胞性黄疸和梗阻性黄疸,尿中可出现胆红素,使尿呈黄褐色。如胆红素被氧化成胆绿素时,尿则呈黄绿色。

(7) 卟啉类化合物:系血红蛋白合成过程中生成的中间产物。当合成过程障碍时,其中某些中间代谢产物可出现于尿中。δ-氨基-γ-酮戊酸(ALA)是其重要前体,正常尿中含15—23μmol/24h,当其合成酶活性增强或脱水酶活性降低时,如铅中毒、急性卟啉症等,尿中排泄增加。正常尿中的尿卟啉在24nmol/24h、粪卟啉为153—382nmol/24h以下。各种先天性卟啉症及铅中毒均可使尿中卟啉类化合物增加,粪卟啉可达15.3μmol/24h以上。

有机酸 除含氮氨基酸外,尿中也可含有多种不含氮的有机酸,如柠檬酸、草酸、甲基丙二酸及酮体等。

(1) 酮体:是乙酰乙酸、β-羟丁酸及丙酮的总称,为肝内脂肪酸氧化的中间产物,正常尿中酮体总量以转换的丙酮计算约为6.8—8.5mmol/d,常规方法不易测出。糖尿病、饥饿、脱水、高热等情况下,糖代谢失常,脂肪酸大量分解时,随着血中酮体浓度升高,超过肾阈值时,尿中排泄增加。血中酮体少时,尿中主要含乙酰乙酸;血中酮体多时,尿中主要含β-羟丁酸。

(2) 草酸:正常尿中仅含159—238μmol/24h。当甘氨酸、维生素C或草酸进食过多时,尿中草酸含量可显著升高,尤其是出现遗传性代谢失常时,其排泄量可比正常人高出10倍以上。尿中草酸含量过多,易形成草酸钙沉淀,成为尿路结石生成的诱发因素。

(3) 甲基丙二酸:正常尿中含量小于85μmol/24h。维生素B_{12}缺乏时,因不能被进一步分解而从尿中排泄,使其含量增加。

维生素 维生素B_2及其代谢产物羟基核黄素、维生素PP的代谢物甲基尼克酰胺、维生素C及肌醇等在尿中含量常随进食情况而改变。各种代谢异常也可影响其在尿中的排泄量,如维生素B_6缺乏(妊娠或服用避孕药)可影响色氨酸降解为维生素PP。慢性肾功能减退时,因影响肌醇在肾中的代谢而使其在尿中排泄增加。

激素及其代谢产物 在尿中的含量既与内分泌功能有关,又受其代谢过程的影响。

(1) 17-羟类固醇:指C_{17}位上带α-OH基类固醇激素及其代谢产物的总称;大多来自肾上腺糖类皮质激素,如皮质醇,可的松以及它们的羟化、结合的产物。正常尿中男性为22—33μmol/d,女性为19.3—27.6μmol/d。库欣(Cushing)综合征时,尿中排泄增加;艾迪生(Addison)病或垂体功能不全而影响皮质激素分泌时,尿中排泄则显著减少。

(2) 17-酮类固醇:指C_{17}位上带有二羟丙酮基团的类固醇激素及其代谢产物的总称,主要来自肾上腺皮质及脱氢异雄酮和睾酮,也可因糖类皮质激素降解生成。尿中含量常代表肾上腺皮质功能。在男性尚与性腺功能有关。正常尿中的含量在男性为23—46μmol/d;在女性仅为17.3—28.8μmol/d。库欣综合征、肾上腺或睾丸肿瘤时,在尿中的排泄量增加,而肾上腺功能减退和一些消耗性疾病时,尿中排泄量可减少。服用皮质类固醇药物时,也会因抑制垂体分泌ACTH而减少其在尿中的排泄量。

(3) 儿茶酚胺:是肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺的总称,其代谢产物主要是香草扁桃酸(VMA)、3-甲氧去甲肾上腺素(NMA)及3-甲氧肾上腺素(MA),其中多巴胺可代谢生成高香草酸(HVA),它们均可随尿排出。嗜铬细胞瘤生成多量肾上腺素和去甲肾上腺素,患者尿中儿茶酚胺的排泄量则明显增加(正常人尿中含量为71—229nmol/24h),同时尿中NMA、MA的含量可从正常值1.5μmol/d升高到5μmol/d以上,VMA含量则可从正常值15—25μmol/d上升到50μmol/d以上,HVA也可发生轻度升高。在神经母细胞瘤时,大多数患者有显著的HVA排泄的增高。

(4) 绒毛膜促性腺素:由胎盘产生及分泌,经血流而随尿排出,怀孕5—6周妇女的尿中含量可显著升高,藉此检查以确诊妇女是否妊娠。当胎盘发生绒毛

滋养层细胞增生时，如葡萄胎、恶性葡萄胎和绒毛膜上皮细胞癌时，患者尿中的含量常更明显的升高。

无机盐及金属元素 有以下几种：

(1) Na^+、K^+：尿中的含量可随饮食不同而发生变动，正常尿中的 Na^+ 为 150—220mmol/d，K^+ 为 51—102mmol/d。在无 Na^+ 膳食或酸中毒时，尿 Na^+ 可减少至 2mmol/d，但 K^+ 排出量很少低于 256mmol/d。尿 Na^+ 最高浓度可达 340mmol/L，K^+ 为 200mmol/L。

(2) Ca^{2+}、Mg^{2+}：主要经消化道排泄，尿中 Ca^{2+} 含量仅为 2.5—7.5mmol/d。血 Ca^{2+} 升高时，尿 Ca^{2+} 排泄增多。维生素 D 缺乏或甲状旁腺功能减退时，尿 Ca^{2+} 则减少。

(3) Cl^-：为尿中主要阴离子。无盐饮食时，尿中可几乎不含 Cl^-，呕吐患者的尿 Cl^- 也很低。肾上腺皮质功能减退时，Cl^- 可随 Na^+ 在尿中排泄增多。

(4) 磷：尿中仅含 23—48mmol/d，以磷酸盐形式出现，在酸中毒、碱中毒、甲状旁腺功能亢进时，尿磷可增加；而肾脏疾病时可影响其排泄，或患者在静滴葡萄糖和胰岛素时，因血磷降低而影响尿磷的排泄量。腹泻时，因磷随粪便排出增多而使尿磷相应减少。

(5) 硫：在尿中以有机硫酸酯或中性硫出现者占20%，其余为无机硫酸盐，后者来自含硫氨基酸。机体蛋白质分解加速时(如发热)，尿硫酸盐排泄增多。氰化物中毒或应用麻醉药时，体内硫与其结合，故尿硫排出增多。

(6) 微量元素：各种微量元素，如铁、铜、锌、锰、硒、氟等，以及各种有毒元素，如铅、汞、镍、铬、砷等均可随尿液排泄。

肾功能不全

肾功能不全(renal insufficiency)指由各种肾内和肾外原因引起的肾功能障碍，表现为机体水、电解质和酸碱平衡紊乱、代谢产物在体内蓄积，肾内分泌障碍，并引起各系统和器官的功能损害。严重的肾功能不全又称肾功能衰竭，后者在临床上又可分为急性和慢性两种，且又可称之为尿毒症(uremia)。

肾功能不全的发生原因 可概括为两种：①肾脏疾病：如急慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、肾结核、肾肿瘤、先天性肾脏疾病、化学毒物和生物性毒素引起的肾小管上皮细胞变性和坏死等。②肾外疾患：如全身性血循环障碍(休克、心力衰竭、高血压病)、全身代谢障碍(糖尿病)及尿路疾患(尿路结石和肿瘤)等。

肾功能不全发生的基本环节 包括肾小球滤过功能障碍、肾小管功能障碍和肾内分泌障碍三种：

肾小球滤过功能障碍 肾小球滤过功能以肾小球滤过率来表示。在病理情况下，肾小球滤过功能障碍常发生于下列情况：

(1) 肾血流量减少：当平均动脉压低于 8.0kPa (60mmHg)时(如休克)，肾血流量因自身调节机制障碍而明显减少，且常伴有肾小动脉强烈收缩，导致肾小球滤过率显著降低以及肾小管上皮细胞因缺血、缺氧而发生变性、坏死。此外，还同时出现肾内血液重分布现象，这是因为肾内交感神经的分布主要在皮质与髓质交界处，髓质内层缺乏交感神经支配及肾素在肾皮质中的含量自外层向内层呈梯度下降，在交感神经高度兴奋时，肾皮质小动脉强烈收缩，而髓质血管收缩不明显之故。肾缺血和肾内血液重分布是造成急性肾功能衰竭的重要原因。

(2) 肾小球有效滤过压降低：大量失血、脱水等引起休克时，由于全身平均动脉压急剧下降，肾小球毛细血管压也随之下降，故可致肾小球滤过压降低，肾小球滤过率减少。肾小球球囊腔内压一般比较恒定，然而在尿路梗阻、管型阻塞肾小管及肾间质水肿压迫肾小管等原因都会引起囊内压升高而降低肾小球滤过压和原尿的形成。

(3) 肾小球滤过面积减少：如慢性肾小球肾炎时大量肾单位的破坏，可致肾小球滤过面积和肾小球滤过率减少。

(4) 肾小球滤过膜通透性改变：当炎症、缺氧等因素使肾小球滤过膜通透性增高时，蛋白质易被滤出，当超过肾小管对其重吸收能力时可出现蛋白尿，甚至有红细胞漏出而出现血尿。在病理情况下，滤过膜表面的糖胺多糖减少或消失以及基膜中分子聚合物构型发生改变，也可使滤过膜通透性增高而出现蛋白尿。

肾小管功能障碍 在肾缺血、缺氧、感染及毒素作用下，肾小管上皮细胞可发生变性坏死。此外，在醛固酮、抗利尿激素、利钠激素、心钠素和甲状旁腺素等的作用下，也会使肾小管功能发生改变。由于肾小管各段结构和功能不同，各段受损时出现的功能障碍也有所不同。

(1) 近端小管功能障碍：近端小管重吸收障碍时，可致钠、钾和水平衡失调，肾性糖尿，氨基酸尿等；重碳酸盐重吸收障碍时，可引起肾小管性酸中毒。

(2) 髓襻功能障碍：可使肾髓质高渗状态破坏，此高渗状态是造成尿液浓缩的重要条件，一旦破坏可出现多尿、低渗尿和等渗尿。

(3) 远端小管和集合小管功能障碍：远端小管的功能障碍可致钠、钾和酸碱平衡紊乱，如泌氢功能障碍可产生远端小管性酸中毒。远端小管和集合小管上皮细胞对水的通透性受抗利尿激素调节(见"集合小管"条)，以完成肾脏对尿的浓缩和稀释功能。如集合小管对抗利尿激素反应性下降，可致肾性尿崩症。

肾内分泌功能障碍 包括肾素生成和分泌、前列腺素、促红细胞生成素和形成活性维生素 D_3 等内分泌功能障碍。

(1) 肾素分泌障碍：可发生于休克、脱水等肾前性因素作用以及肾素－血管紧张素－醛固酮系统活性增高等情况。若血管紧张素形成过多，作用持久，则可因肾血管过度而持久的收缩，而使肾小球血流量显著减少，导致体内水钠潴留，加上全身血管收缩而引起高血压，甚至造成肾小管缺血性坏死，从而发生肾功能衰竭。

(2) 前列腺素分泌障碍：肾髓质间质细胞产生前列腺素(PG)E_2、I_2 和 A_2，它们具有扩张肾血管和促进水钠排出作用。当髓质损害时，肾内各类前列腺素生成不足，也是引起肾性高血压的因素之一。

(3) 促红细胞生成素生成障碍：促红细胞生成素具有促进骨髓造血干细胞加速分化成红细胞及促进血红蛋白合成的作用。当肾实质破坏时，促红细胞生成素生成障碍而引起贫血，这是慢性肾功能衰竭出现贫血的重要原因之一。

(4) 活性维生素 D_3 生成障碍：维生素 D_3 须在肝、肾细胞内羟化生成 $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 才具有生物学活性。它进入血循环后，可促进肠道对钙、磷的吸收，具有成骨作用。在肾实质破坏致慢性肾功能衰竭时，$1\alpha,25-(OH)_2D_3$ 生成减少，影响肠道对钙的吸收，因而可发生低钙血症及骨质营养不良。

肾功能不全的发病机制 包括：

急性肾功能不全的发病机制 涉及肾血管、肾小球、肾小管和细胞代谢等因素。

(1) 肾血管因素：持续的肾血管收缩可使肾血流量减少、肾血流重新分布和肾小球滤过率降低。肾血管收缩可因机体受强烈刺激而致交感、肾上腺髓质系统兴奋，血中儿茶酚胺升高所致，也可因肾缺血或肾毒物导致肾素－血管紧张素系统激活，使体内血管紧张素产生增多引起。肾缺血时肾血管内皮细胞肿胀以及肾血管内凝血都可加重肾血管因素引起的急性肾功能不全的程度。

(2) 肾小管因素：在异型输血、挤压伤等引起的急性肾功能衰竭时，坏死脱落的上皮细胞碎片、肌红蛋白、血红蛋白等形成的管型阻塞肾小管腔，进而增高肾小管阻塞上段的管腔内压，使肾小囊内压增高和肾小球滤过率减低。肾小管上皮的坏死可导致原尿渗入肾间质，不仅直接影响尿液排出，还因引起肾间质水肿而压迫肾小管，阻碍原尿经肾小管排出，而且还造成肾小囊内压增高，使肾小球滤过率进一步降低。当肾血流量减少时，肾髓质外区可发生血液淤滞，使肾小管髓襻升支粗段受损，对氯化钠主动重吸收减少，使到达致密斑的氯化钠增多，加强管球反馈(见“管球反馈”条)，更加重肾小球滤过率的下降。

(3) 细胞代谢因素：缺血等因素可引起肾实质细胞和血管内皮细胞水肿，加重肾内血液淤滞和肾缺血，而且造成细胞膜依赖 ATP 的钙离子泵运转能力降低，使细胞内 Ca^{2+} 增加，细胞膜损伤更促使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内。线粒体摄钙增加可影响细胞 ATP 合成。

慢性肾功能不全的发病机制 主要有三种学说：

(1) 健存肾单位学说：认为在慢性肾脏病引起大量肾单位破坏而丧失功能时，少数残留肾单位(即健存肾单位)需加倍工作以代偿其功能。随疾病不断进展，残留肾单位越趋减少而无法代偿时，即致慢性肾功能不全。

(2) 矫枉失衡学说：又称付酬学说。认为在肾小球滤过率进行性降低时，可致某种溶质(如某一电解质)排出减少及其在血液中浓度升高，体内会分泌一种相应的抑制物(如某种激素、甲状旁腺素)以抑制健存肾单位的肾小管对该溶质的重吸收，使其随尿排出和血浆浓度不增高。若健存肾单位进一步减少，该溶质的滤过和排出也进一步下降，此时血浆中抑制物难以对太少的健存肾单位发挥作用，其结果使溶质不再随尿充分排出和在血中浓度的继续升高，造成内环境紊乱。该溶质在血中浓度的升高，又可促进抑制物的分泌，使血浆抑制物水平也不断增高，其结果非但不能促进溶质的排出，反而可作用于其他器官引起不良反应。

(3) 肾小球过度滤过学说：健存肾单位过度滤过，表现在单个肾单位的肾小球滤过率增高，超负荷滤过的肾小球易发生肾小球硬化，从而加重肾功能衰竭的进展。

肾功能不全的功能和代谢变化 包括：

泌尿功能变化 (1) 尿量的变化：急性肾功能衰竭患者先表现少尿，后变成多尿；慢性肾功能衰竭患者早期表现为多尿、夜尿，晚期可出现少尿。少尿的发生与肾小球滤过率降低和肾单位大量破坏有关。多尿则因肾小管上皮对水的重吸收障碍所致。

(2) 尿渗透压的变化：急性肾功能衰竭时，由于肾小管上皮变性、坏死，肾小管功能发生障碍，故尿比重和渗透压均低。慢性肾功能衰竭早期，由于尿的浓缩功能降低，尿呈低渗状态，其相对密度常在 1.020 以下，称低渗尿；晚期，尿相对密度则在 1.010 左右，称等渗尿。

(3) 尿液成分的变化：肾小球滤过膜通透性增高可使蛋白质滤出过多；肾小管上皮细胞受损，影响蛋白质的重吸收，两者均可引起蛋白尿。当原尿中蛋白质在远端小管分泌的 H^+ 作用下，因 pH 下降可使肾小管内的蛋白质发生凝固而成管型，含有管型的尿则称管型尿。急性肾功能衰竭时，尿中常可含有蛋白质、红细胞、白细胞和各种管型。慢性肾功能衰竭时，常可出现蛋白尿和管型尿。

水、电解质和酸碱平衡紊乱 (1) 水代谢障碍：急性肾功能衰竭时，由于肾排尿量明显减少以及体内分

解代谢加强以致内生水增多,可引起体内水潴留,以至产生水中毒。慢性肾功能衰竭早期时,由于多尿加上水分补充不足可引起脱水;在晚期时,由于少尿以及摄入的水分不能迅速排出,易引起水潴留和水肿。

(2) 钠代谢障碍:急性肾功能衰竭时,体内水潴留可致稀释性低钠血症。慢性肾功能衰竭时,钠平衡一般尚能维持,但调节适应能力远较正常人差,限制钠摄入可引起低钠血症;增加钠摄入可引起水、钠潴留,从而导致高血容量和高血压。

(3) 钾代谢障碍:急性肾功能衰竭因少尿可引起高钾血症。慢性肾功能衰竭则因多尿及钾摄入不足则引起低钾血症,晚期少尿时可致高钾血症。

(4) 钙、磷代谢障碍:急性肾功能衰竭因少尿或无尿,尿磷酸盐排出减少可引起血磷升高和低钙血症。慢性肾功能衰竭则出现高磷血症、低钙血症及肾性骨质营养不良。

(5) 镁代谢障碍:急性肾功能衰竭少尿期可引起高镁血症。慢性肾功能衰竭者在给予镁剂后易产生高镁血症。

(6) 酸碱平衡失调:急性和慢性肾功能衰竭时,由于肾小球滤过率明显降低,酸性代谢产物在体内蓄积,加之肾小管上皮受损,其泌氢保碱功能降低,常引起代谢性酸中毒。

毒性代谢产物潴留 肾功能不全者由于肾小球滤过率减少,含氮代谢产物,如尿素、尿酸、肌酐等在体内蓄积,导致血中非蛋白氮含量增高,称肾源性氮质血症。此外,另一类内源性毒性物质,又称尿毒症毒素,也可在体内积聚而引起中毒症状,按其分子量大小可分为以下几种:

(1) 低分子量毒素:分子量低于 500,如尿素、肌酐、胍类、胺类、酚类等。尿素可引起胃肠道粘膜病变、抑制 ADP 诱导的血小板聚集;肌酐具有抑制中枢神经系统功能和引起溶血等作用;胍类可引起呕吐、腹泻、贫血、出血、惊厥和昏迷等症;胺类能降低脑组织的氧化代谢和促进溶血;酚类可抑制血小板第 3 因子的活性和阻碍血小板的聚集等作用。

(2) 中分子量毒素:指分子量为 500—5 000 的一组物质,是细胞代谢紊乱所产生的多肽类和细胞裂解产物,对神经系统有毒性作用,可引起痉挛、运动失调、昏迷等,也可抑制细胞免疫功能。

(3) 高分子量毒素:指分子量大于 5 000 类物质,主要为多肽类及蛋白质,如 β_2 微球蛋白、甲状旁腺素、胰岛素等,它们能抑制细胞免疫功能、抑制骨髓造血、引起肾性骨质营养不良以及软组织钙化和坏死等改变。

主要系统和器官的病理改变 包括:

(1) 心血管系统障碍:肾功能衰竭者多表现肾性高血压,这与体内水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高有关。由于高血压、贫血和毒性物质的作用,可出现心力衰竭、心律失常和心肌病。尿素在体内堆积可致无菌性心包炎,心包腔内有纤维蛋白渗出物和出血。

(2) 血液系统障碍:慢性肾功能衰竭者常并发贫血和出血。贫血常因毒性物质作用下红细胞生成减少和破坏增多所致。出血则与血小板粘附、聚集性降低和部分凝血因子活性受抑制有关。

(3) 消化系统障碍:常表现鼻咽部至直肠粘膜不同程度的充血、水肿、溃疡、出血和坏死,此因尿素分解产氨而引起粘膜炎症和降低粘膜屏障功能以及甲状旁腺素可刺激胃泌素释放,引起胃酸分泌增多而促使溃疡形成所致。

(4) 呼吸系统障碍:尿毒症者因酸中毒,呼吸深而慢,呼出有尿味的气体。严重患者出现肺水肿、胸膜纤维蛋白性炎等病变,前者常因心力衰竭、水钠潴留、低蛋白血症等改变所致;后者的发生机制同心包炎。

(5) 神经系统障碍:中枢神经系统常见症状有头痛、头昏、乏力,以后又可出现烦躁不安、谵妄、幻觉、嗜睡、昏迷等症。周围神经系统则有感觉异常、腱反射减退或消失以及肢体麻痹等症。其症状与体内毒性物质堆积、电解质和酸碱平衡紊乱有关。

(6) 骨骼系统障碍:通常表现为肾性骨质营养不良,又称肾性骨病,包括骨软化症(小儿的肾性佝偻病)、纤维性骨炎、骨质疏松症等。其产生机制为甲状旁腺分泌增多、活性维生素 D_3 生成减少和酸中毒。

(7) 内分泌系统障碍:除肾素、血管紧张素、甲状旁腺素分泌增多和促红细胞生成素、前列腺素、活性维生素 D_3 分泌减少外,还可出现性激素减少而表现性功能障碍,催乳素增多而发生男性乳腺发育等。

(8) 免疫功能障碍:常以细胞免疫功能降低为主要表现,如患者血中淋巴细胞减少、T 细胞绝对数降低、迟缓性皮肤超敏反应减弱等。体液免疫无明显改变,多数尿毒症者的抗体生成未见明显影响。鉴于患者细胞免疫功能低下,易发生感染,并可成为死亡原因之一。

(9) 皮肤症状:因毒性物质和甲状旁腺素对皮肤感受器刺激可引起皮肤瘙痒,还可表现为皮肤干燥、脱屑。汗液中较高含量的尿素可在患者汗腺开口处形成白色尿素结晶,称为尿素霜。

(10) 代谢障碍:因胰岛素分泌减少,胰岛素与靶细胞受体结合障碍以及体内生长激素水平升高,并有拮抗胰岛素之作用而致糖代谢障碍,表现为葡萄糖耐量降低。蛋白质代谢障碍表现为蛋白质摄人减少而分解加强所致的负氮平衡。脂肪代谢障碍常因甲基胍作用所致,它可使脂蛋白脂酶活性降低、清除甘油三酯能力减少和甘油三酯合成增加,从而引起血清甘油三酯升高,即高脂血症,后者可促进动脉粥样硬化的发生。

生　　殖

生殖

生殖(reproduction)是指生物体的复制、传代,即亲代产生子代的全过程,是生物体区别于无生命物质的主要特征之一。从最低等病毒起即已有生殖现象,如烟草斑纹病毒进入烟叶毛细胞后,能很快复制出大量烟草斑纹病毒颗粒。单细胞生物的生殖过程即为一个亲代细胞通过细胞分裂产生两个子代细胞。已有雌雄性别之分的生物,雌雄结合后才能进行延续后代的细胞分裂。高等动植物均有雌雄之分,分别产生卵子和精子,两者结合产生合子,继而不断分裂发育成胚体。低等脊椎动物鱼和两栖类均为体外受精,胚体是在自然界有水环境内生长成的。发展到爬虫类、鸟类,成为体内受精,受精卵排出体外,继续发育成幼体,即卵生动物。哺乳类发展到高级的胎生过程,即受精卵在雌性的子宫内孵育成为胎儿,胎儿仍生活在液体(羊水)环境内,达到能适应在空气中生活时才娩出。由于生命最重要的一点是保存种族的延续,因此整个生殖过程是涉及到机体全部生命活动,不但依靠遗传因子-DNA控制子代的形成具有亲代的特征,而且控制了各种分子的合成,包括各种酶系直接影响子代机体的形态与功能。由于胎儿是在母体内生长的,其生长发育均受着母体生理与病理的影响,胎儿也影响母体的生理,出现一系列的妊娠现象与反应。人类具有男、女两套复杂的生殖器官构成的生殖系统。

生殖系统(reproductive system) 生殖系统是由生殖器官组成。男女生殖系统都由以下四部分组成。①生殖腺(gonads):又称性腺。男性为睾丸(testis),产生精子和雄性激素;女性为卵巢(ovary),产生卵子和雌性激素。②输送管道:男性包括附睾、输精管、射精管及尿道,功能为贮藏、孵育精子,并输送精子出体外;女性包括输卵管、子宫及阴道,主要功能为收纳、输送卵子、接受精子,形成受精卵以及孕育胎儿。③辅助腺体:男性有前列腺、精囊腺与尿道球腺,功能为分泌构成精液的物质;女性有前庭大腺、前庭小腺,分泌液体润滑阴道。④外生殖器:男性为阴茎、阴囊;女性为女阴。

生殖功能障碍 指机体不能行使正常的生殖功能。男、女均可发生。维持正常生殖功能需要有正常的性腺,能产生正常的配子(精子或卵细胞)以及正常的性激素水平;还要有发育正常的男、女外生殖器,能进行性交活动,达到能在女性生殖系统内进行受精、着床、妊娠等过程。如果某一环节出现障碍即会影响生殖功能而不育。另一方面性激素分泌过多可使儿童或青少年出现性早熟现象,即性器官提前发育成熟,使生育期提前。

男性外生殖器

男性外生殖器(male external genitalia)包括阴茎、阴囊,是鉴别第一性征和完成生殖功能的重要器官(图1)。

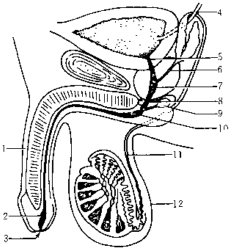


图1 男性外生殖器

1. 阴茎 2. 舟状窝(第3膨大) 3. 尿道外口(第3狭窄) 4. 输尿管 5. 尿道内口(第1狭窄) 6. 射精管 7. 前列腺部(第1膨大) 8. 膜部(第2狭窄) 9. 尿道球腺 10. 海绵体部的上端(第2膨大) 11. 输精管 12. 阴囊

胚胎发生 在胚胎4周时,泄殖腔头端出现圆锥形隆起,称生殖结节,为外生殖器始基。尿生殖膜两侧各发生两对隆起,内侧较小,为尿生殖褶,两侧生殖褶间为尿道沟,外侧较大为阴唇阴囊隆起。第7周尿生殖膜破裂,在雄性激素刺激下,生殖结节长大形成阴茎。第9周左右,尿生殖褶内由后向前逐渐合并,尿道沟变成尿道,并包入阴茎尿道海绵体内。当双侧尿生殖褶闭合不全,部分尿道沟未能形成尿道向下开口,或尿生殖褶自后向前闭合时未能达到阴茎的末端,尿道口便在阴茎下方,这种畸形称尿道下裂。另一种少见的异常是尿道粘膜生长突出形成瓣膜,引起先天性尿道阻塞。左右阴唇阴囊隆起向后生长并相互靠近,在中线合并形成阴囊。

解剖结构 主要由阴茎、阴囊组成。

阴茎 阴茎(penis)由二个阴茎海绵体、一个尿道海绵体构成,外面包以筋膜和皮肤(图2)。其中有尿道为排尿和射精的共同通道。阴茎子会阴部分为阴茎根,中部为阴茎体,前端膨大为阴茎头,头的尖端处有矢状位的尿道外口。阴茎海绵体为两端尖细的圆柱体,左、右两者紧密结合,向前延伸。前端变细,嵌于阴茎头内;后端分开形成阴茎脚,藉结缔组织而附着于耻

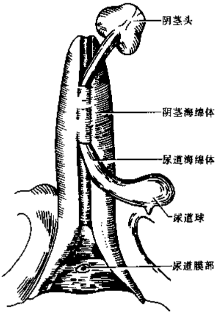


图 2　阴茎海绵体与尿道海绵体

骨弓。尿道海绵体位于阴茎海绵体的腹侧，尿道贯穿其全长(见"尿道"条)。

每个海绵体的外面包有一层致密结缔组织组成的坚韧白膜。海绵体内有大量不规则的以血窦为特征的海绵状组织。血窦彼此相通，之间含有平滑肌的小梁。阴茎深动脉之分支螺旋动脉穿行于小梁中，与血窦相连。静脉多位于海绵体周边部白膜下方。白膜具有限制海绵体及其内部的血窦过分扩张的作用。血窦内血液少时，海绵体柔软；当血窦充血，白膜下的静脉受压，回流受阻，海绵体变粗变硬而勃起，便于性交。

阴茎的皮肤薄而软，富于伸展性。皮肤至阴茎游离向前形成包绕阴茎头的环形皱襞，称阴茎包皮。包皮的游离缘围成包皮口，在阴茎头腹侧中线上，包皮与尿道口相连的皮肤皱襞，称包皮系带。外科作包皮环切时，注意不伤及此系带。幼儿的包皮较长，包着整个阴茎头，包皮口也小。随着年龄增长，包皮逐渐退缩，包皮口随之增大，当包皮盖住尿道外口，但尚能上翻露出尿道外口和阴茎头，称包皮过长。若包皮过小，完全包住阴茎头时，称包茎。

阴茎勃起功能异常和常见病变　阴茎勃起是一种反射，如腰髓损伤、大脑疾患或心理有障碍的患者，阴茎不能勃起，称为阳萎。阴茎是性病的好发部位。它可以由多种病原体引起，经紧密接触而传播。性病大多循生殖管道扩展，或经淋巴至局部淋巴结。

阴囊　阴囊(scrotum)外覆皮肤，皮肤松弛而柔软，皱而不平，因含大量弹性纤维而富弹性。皮肤含色素故呈褐色。皮肤还含有汗腺和皮脂腺。阴囊内层为肉膜由致密结缔组织、弹性纤维和散在平滑肌纤维组成。肉膜与皮肤紧密连贴，肉膜正中发出中隔将阴囊分为左、右两腔，容纳双侧睾丸、附睾和精索游离段。在肉膜层以内为随睾丸下降的腹壁各层组织。自外向内有精索外筋膜，提睾肌及其筋膜，精索内筋膜，睾丸鞘膜和鞘膜腔。睾丸降入阴囊后鞘突近端闭锁形成鞘韧带，而远端腔仍保留成为鞘膜腔。若鞘突闭锁失败，则此口为肠段疝出之处，称腹股沟疝。鞘膜有炎症时可引起鞘膜腔内积液，阴囊肿大。阴囊的血供由阴囊前、后动脉分支供给，静脉伴随同名动脉回流，阴囊的淋巴管汇入腹股沟浅淋巴结群。感觉神经有阴囊前后神经。轻划股内侧皮肤可引起提睾肌收缩，称为提睾反射，是浅反射的一种，它的反射通路在大脑皮质，锥体束损害后就使反射弧中断，此反射减退或消失。

女性外生殖器

女性外生殖器(female external genitalia)又称女阴，由阴阜、大阴唇、小阴唇、阴道前庭、阴蒂、前庭球及前庭大腺等组成。

胚胎发生　女性外生殖器的分化不受 H－Y 抗原控制，当生殖腺分化为卵巢时，外阴即演变为女性外阴。胚胎第五周时，尿生殖膜的头侧出现一个隆起称为生殖结节，内侧较小的称为尿生殖褶，外侧为阴唇阴囊隆起，尿生殖褶之间的凹陷为尿道沟。生殖结节以后发育为阴蒂，尿道沟及尿生殖窦下段扩展形成阴道前庭，尿生殖褶发育为小阴唇。左右阴唇阴囊形成大阴唇。一般在胚胎 9 周后，才能从外阴的发育辨别性别。

解剖结构　包括阴阜、大阴唇、小阴唇、阴道前庭、阴蒂等。

阴阜　阴阜(mons pubis)为位于耻骨联合前面的皮肤隆起，呈三角形。阴阜皮下有丰富的皮下脂肪，皮肤富有皮脂腺和汗腺。性成熟以后生有阴毛，阴毛分布区呈尖向下的三角形，下方延至大阴唇。

大阴唇　大阴唇(major labium pudendum)位于阴阜下方，是一对纵形、具有弹性的皮肤皱襞，在发生上相当于男性阴囊。大阴唇前端和后端左右相互连合，形成唇前连合和唇后连合。两侧大阴唇之间的裂隙称阴裂。大阴唇分内、外两面，外侧面皮肤含有汗腺、皮脂腺及色素，内侧面皮肤细薄光滑，类似粘膜。

小阴唇　小阴唇(minor labium pudendum)位于大阴唇的内侧，也是一对纵行皮肤皱襞，它表面光滑，较薄而小。皮下有血管、弹性纤维，并有丰富的神经末梢。小阴唇前端各形成两个小皱襞，外侧襞向上，于阴蒂上方左右连合，形成阴蒂包皮；内侧襞较短小，它们在阴蒂下方与对侧连合，构成阴蒂系带。小阴唇的后端彼此会合，形成阴唇系带。经产妇的阴唇系带因多次分娩而被撕裂。

阴道前庭　阴道前庭(vestibulum vaginae)是位于两侧小阴唇之间的裂隙。前部有尿道外口，后部有阴道

口，在小阴唇与处女膜之间的沟内。相当于小阴唇中1/3与后1/3交界处，左、右各有一前庭大腺的开口。

阴蒂　阴蒂(clitoris)由两个阴蒂海绵体构成，相当于男性的阴茎海绵体。阴蒂海绵体可分为三部分：后端为阴蒂脚，它们固定于两侧的耻骨下支和坐骨支上；中部向前与对侧相合，构成阴蒂体，表面覆以阴蒂包皮；前端游离，称阴蒂头，它感觉敏锐，富于感觉神经末梢，易于引起勃起。

前庭球　前庭球(bulbus vestibuli)相当于男性的尿道海绵体，呈马蹄形，分为中间部和两个外侧部。外侧部较大，后端钝圆，表面有球海绵体肌覆盖，位于大阴唇皮肤的深面；前端尖锐，与对侧会合，称中间部，在阴蒂和阴道之间的皮下。前庭球主要由静脉丛构成，静脉迂曲，互相吻合构成海绵体样的结构，具有勃起性。

前庭大腺　前庭大腺(major vestibular gland)相当于男性尿道球腺，位于前庭球的后方，阴道口的两侧。它形似豌豆，排泄管约有1.5—2.0cm长，向内前方开口于阴道前庭，分泌粘稠液体，有滑润阴道前庭的作用。

女阴的血供及神经支配　女阴的动脉由阴部外动脉的阴唇前动脉和来自阴部内动脉的阴唇后动脉、前庭球动脉、阴蒂深动脉和阴蒂背动脉供应。女阴的静脉大部汇入阴部内静脉，小部分汇入阴部外静脉。淋巴管主要注入腹股沟浅淋巴结群，深部与直肠和阴道的淋巴管吻合。神经属于腰骶丛及盆丛的分支。大阴唇由髂腹股沟神经的阴唇前神经分支、阴部神经的阴唇后神经分布。此外，生殖股神经的生殖支也分布于阴唇皮肤。阴蒂由阴部神经的阴蒂背神经和盆丛的阴蒂海绵体神经支配。

女阴的常见病变　由于阴道口与尿道口、肛门为邻，能接触多种病原，炎症可以多种多样，如毛囊炎、疖、湿疹和结核等。女阴的性病有淋病、梅毒、花柳性淋巴肉芽肿。女阴营养不良指各种不同原因引起女阴皮肤、粘膜营养障碍而导致的表皮组织生长紊乱和真皮组织的变性，常呈白色，临床称为白斑病。营养不良病变如伴上皮细胞不典型增生则作为癌前期病变论。白色营养不良病变应与色素减退、白癜风相区分，后者边界清楚，上皮除无色素外余正常。

女阴的囊肿多数为前庭大腺囊肿，它由前庭大腺化脓性炎症导管阻塞致脓肿形成，之后脓细胞崩解吸收，剩下清液遂为囊肿，位于小阴唇内侧中，如鸽蛋大，外覆粘膜。少见的有来自泌尿生殖窦内胚层组织向上皮化生的粘液囊肿，位于小阴唇内侧上方又称小阴唇囊肿。

女阴的肿瘤大多发生于大阴唇皮肤组织，故属皮肤的肿瘤。

睾丸

睾丸(testis)为男性性腺，共2个，位于阴囊内。睾丸是产生精子和分泌雄激素的内生殖器。这两种功能是由睾丸的生精小管和间质细胞完成。

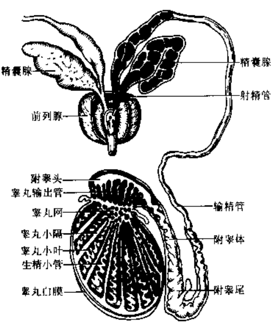
胚胎发生　生殖腺在胚胎第7—8周分化为睾丸(见"性分化"条)。第5周中肾嵴内侧形成一对纵行的生殖腺嵴，其表面上皮向深层间充质生出许多不规则的细胞索，称初级性索。胚胎第4周时，卵黄囊后壁有许多来源于内胚层的圆形细胞，称原始生殖细胞，于第6周时陆续向生殖腺嵴内迁移，原始生殖细胞进入初级性索内。原始生殖细胞及生殖腺嵴细胞膜表面均有H-Y抗原时，原始生殖腺向睾丸方向发育。一般情况下，性染色体为XY的体细胞膜上有H-Y抗原，而性染色体为XX的体细胞细胞膜上则无H-Y抗原，故具有Y性染色体的体细胞，对生殖腺向睾丸方向分化起决定性作用。人胚第7周，在H-Y抗原的影响下，初级性索增殖，并与表面上皮分离，向生殖腺嵴深部生长，分化为细长弯曲的生精小管，其末端相互连接形成睾丸网。第8周时表面上皮下方的间充质形成白膜，在生精小管之间的间充质细胞分化为睾丸间质细胞，它分泌雄激素。胚胎时期生精小管为实心细胞索，内含两类细胞，即由初级性索分化来的支持细胞和原始生殖细胞分化的精原细胞。生精小管的实心结构持续至青春期前。

睾丸下降　睾丸在胚胎发育中下降到阴囊的过程称睾丸下降。它原来位于腹腔后壁，其尾端有一条纵索称引带，后者随胚体长大而相对缩短，导致睾丸下降至阴囊。胚胎第3个月，生殖腺已位于盆腔，第7个月睾丸沿腹股沟管下降至阴囊内。在睾丸下降过程中，覆盖的腹膜与睾丸一起下降，腹膜在腹股沟内环以下形成鞘状突，沿精索直至睾丸上方。精索的鞘状突自行封闭成一纤维索条。睾丸下降后，腹股沟管管壁封闭而与腹腔隔绝。若鞘膜突腔与腹膜之间的通道未闭，则一旦腹腔内压力增高时，肠襻可突入成为腹股沟疝。

睾丸未降　睾丸未能下降而停留于自肾旁起始沿着动脉至腹股沟的途径中任何一个部位，称隐睾(cryptorchidism)，不利于精子生成可造成不育。隐睾可单侧也可双侧。腹腔内隐睾较腹股沟隐睾多见。其发生的原因很多，如精索的血管太短与腹膜有粘连，腹股沟或阴囊发育不良等。隐睾易发生精原细胞瘤。隐睾的患者青春期发育滞后，睾丸较青春前期为小，包膜增厚而皱缩，生殖细胞渐渐消失，生精小管内仅有支持细胞，管的基膜增厚并透明变。有的生精小管内可存在精原细胞和精子细胞，偶而有生精现象。当睾丸内缺乏或无精子时，睾丸萎缩，其间质细胞增加，也就不能生育。

解剖、血供和神经支配 睾丸位于阴囊内，左、右各一。成人睾丸外形呈扁卵圆形，色青白。长3.5—5.5cm，宽2—3cm，重10—15g。阴囊有保护睾丸的作用，温度比腹腔内低1—8℃。睾丸后缘有系膜血管、淋巴管和神经出入。血供主要来自睾丸动脉，它起自腹主动脉的前壁，参与精索的组成，分布于睾丸实质和附睾，故亦称为精索内动脉。经过微血管网后成为多支睾丸静脉，呈蔓状缠绕睾丸动脉，组成蔓状静脉丛。此丛向上逐渐合并，最后合成一干，右侧注入下腔静脉，左侧注入左肾静脉。神经有髂腹股沟神经、生殖股神经生殖支的阴囊前神经、会阴神经的阴囊后神经和股皮神经的会阴支，都是感觉神经。

组织结构 睾丸包有三层膜。自外向内为鞘膜、白膜、血管膜。鞘膜包于睾丸表面。鞘膜由间皮与结缔组织组成，可分脏、壁两层。脏层覆盖睾丸表面，壁层贴附于阴囊壁内面，两层间的腔隙为鞘膜腔。内有少量液体，可使睾丸自由活动。鞘膜腔内液体的渗出和吸收相平衡。当渗出过多或吸收障碍时，使鞘膜腔内积液称为鞘膜积液。它可以由睾丸炎、阴囊损伤引起。有时无明显原因称原发性积液，液体多呈淡黄色、清亮。急性鞘膜积液多混浊，如有出血则呈棕色。炎症严重时可为脓性。如有未封闭的鞘状突，也可发生积液。鞘膜脏层深部为一较厚致密结缔组织纤维膜，称白膜。白膜深面是血管膜，此膜为薄层富含血管的疏松结缔组织。睾丸后上方白膜特别增厚成睾丸纵隔。主要有睾丸网和出入睾丸的血管、淋巴管和神经。纵隔呈辐射状并伸入睾丸，形成睾丸小隔(见图)。



男性内生殖器

小隔在睾丸周围与血管膜相连，将睾丸分隔成约250个锥形睾丸小叶，每小叶约有1－4条迂回蟠曲襻状小管，称生精小管，占睾丸组织的80%—90%。生精小管间有间质细胞于结缔组织之中。各小叶间的生精小管在邻近睾丸纵隔处会合成短而直的直精小管与睾丸内的睾丸网相接。睾丸网还与输出小管连接，输出小管之末端连接附睾管。精子由于睾丸液的压力和输出小管的细胞纤毛活动和肌肉收缩进入附睾。

生精小管 生精小管(seminiferous tubule)又称曲精小管，为睾丸内结构，长约30—70cm，粗150—250μm，由生精上皮、基膜及固有层组成。生精上皮由4—8层细胞组成，其细胞为两种不同形态、不同功能的细胞，即生精细胞和支持细胞。上皮深部基膜明显，紧贴基膜外是含3—5层的长梭形肌样细胞和胶原纤维网。生精小管的主要功能是由生精细胞发育而生成精子。生精细胞自青春期后，在垂体促性腺激素作用下，不断分裂、成熟，最后形成精子。精子进入管腔，再移至附睾贮存并进一步成熟。肌样细胞又称管周细胞，具有与平滑肌细胞相似的结构特征，胞质富有肌动蛋白微丝，藉节律收缩将精子送入附睾。

生精细胞 生精细胞指生精小管壁上各种不同发育阶段的精原细胞、精母细胞(初级、次级)、精子细胞和精子(见“精子”条)。

(1) 精原细胞(spermatogonia)：它紧贴生精小管基膜，圆球形，直径约12μm。根据胞核形态、染色质颗粒及染色深浅，分为三型：①A型深核精原细胞：简称Ad型精原细胞。②A型亮核精原细胞：简称Ap型精原细胞。③B型精原细胞。Ad型精原细胞的胞核椭圆形，核内含深染弥漫状染色质颗粒，1—2个核仁附于核膜，核仁外周有明区。核内多见大而浅淡的泡状结构。Ap型精原细胞的核呈卵圆形，染色质细粒状，1－2核仁紧贴核膜。B型精原细胞的核为圆形，块状染色质近核膜分布。核仁位居中央。Ad型精原细胞为原始生精细胞，是生精干细胞。干细胞进行几次有丝分裂，部分经Ap型精原细胞和B型精原细胞，最后分化为初级精母细胞；另一部分仍更新为干细胞，维持干细胞数目稳定。

(2) 初级精母细胞：此类细胞体积大，直径约18μm，位于精原细胞浅层，圆形。它常处于第一次分裂前期，核内见线条状染色体。

(3) 次级精母细胞：位近管腔，体积较小，圆形。核圆而染色深。该细胞存在时间短，切片上不易见到。一个初级精母细胞经过连续两次分裂生成4个精子细胞，但染色体只复制一次，因而每个精子细胞染色体数目减半。由双倍体细胞变成单倍体细胞，这种分裂方式称减数分裂或成熟分裂。初级精母细胞来自B型精原细胞。染色体数为46XY，随着细胞体积增大，核内DNA复制旺盛。细胞由间期进入分裂期。初级精母细胞进入第一次成熟分裂时，分裂前期达22日以上。此时染色质变成细丝状称为细线期；由细线期进

而为合线期,同源染色体配对并列,这现象称联合。然后,每对同源染色体变粗、短,并纵裂,生成4条染色单体,组成四联体称粗线期。随后,同源染色体开始分离,但在交换点相连。他们之间发生交叉、交换基因,此时为双线期。最后同源染色体分离为终变期。前期完成后,细胞经分裂中期、后期、末期。同源染色体分别移向细胞两极,形成有两个单倍体的次级精母细胞。第二次成熟分裂历时短,与普通分裂相同。但次级精母细胞没有DNA复制。分裂后的精子细胞的染色体数、DNA含量均为减半的单倍体细胞(23X,或23Y)。

(4) 精子细胞:成群分布于管腔面,体积更小,核更致密,染色亦更深。精子细胞不再分裂。它由圆形分化转变成蝌蚪形精子,需经以下四个阶段:①高尔基期。②头帽期。③顶体期。④成熟期。高尔基期的细胞胞核一侧的高尔基体内出现PAS糖蛋白阳性颗粒,称前顶体颗粒。不久融合成单个顶体颗粒。其外有膜,呈泡状称顶体泡。此囊泡渐成半球形,与胞核前端核膜紧贴,并不断扩大,成为帽状,套于胞核前半部。同时互成直角排列的两个中心粒迁移至顶体泡相对的一端,近端中心粒嵌入核后极植入窝;远端中心粒发出细长的轴丝构成鞭毛中轴。头帽期:顶体泡继续扩大,成为头帽或顶体帽。核糖体围绕鞭毛基部,形成致密的终环。顶体期:顶体帽增大,覆盖核前2/3,内含溶酶体系,变成顶体。胞核变扁伸长,染色质浓缩致密。胞质中微管围绕核后部、中心粒、轴丝起始端,构成管状结构,称尾管。此时精子细胞更长,在中心粒周围出现9条短致密纤维为脊柱,组成精子颈段。线粒体聚集于颈段与终环之间,形成中段线粒体鞘,尾管消失。终环尾侧轴丝周围出现纤维鞘,形成末段。成熟期:随着核伸长、形变,核物质重组。原来含赖氨酸的组蛋白被富含精氨酸、半胱氨酸所取代;圆形精子细胞中鱼精蛋白的mRNA有586个核苷酸,而成形精子细胞中只有450个核苷酸,与染色质变化有关的3核DNA结合蛋白、睾丸蛋白和鱼精蛋白变型mP_1、mP_2均有转录表达。上述核蛋白结构变化与有利于精子遗传物质越益稳定有关。抑制或干扰核蛋白均可导致不育,精子细胞脱掉残余胞质即成精子。研究和掌握精子发生过程,能为寻找抗精子药物提供线索。已知能特异地干扰鞭毛轴丝生成,或干扰中心粒周围物质,抑制微管生成,均是男性抗生育的理论依据。

各级生精细胞在生精小管内排布形式复杂而严格有序。相同发育阶段的细胞群称为同一代;而不同细胞间的组合为细胞组合。按一定顺序依次出现的几个细胞组合图象,并且周而复始的现象称生精上皮的周期性变化。生精上皮周期经历时间称周期时相。周期中的每个细胞组合图象称为一个时相。人生精上皮周期时相长约16d,包括6个时相,第Ⅰ—Ⅵ时相的时长依次为4.8、3.1、1.0、1.2、5.0和0.8d。从精原细胞发育至精子形成,一定要经历4—4.5次周期,约需64-72d。这些对临床应用抗生育药物治疗不育症时,为考虑用药日数提供科学依据。

支持细胞 支持细胞(sertoli cell)是生精小管中的另一种细胞。它对各级精细胞的发育起到支持、营养和转达调节信息的功能,对精子发生过程有十分重要的作用。支持细胞呈不规则高锥体形,细胞底部贴附基膜,顶端伸达管腔,发育各阶段的精细胞依附在支持细胞上,两者之间形成特殊联系。光镜难于辨别其轮廓。胞核位近细胞基部,椭圆形或不规则。成熟支持细胞核常有1个或多个,核异染色质稀疏浅淡,核仁明显,卵圆形或圆形,其两侧有圆形染色质团块,构成三个分体。支持细胞间存在紧密连接,它把生精小管分成两个功能不同的小室:①基部小室:位于生精小管基膜与支持细胞紧密连接之间,小室内有A型和B型精原细胞。②连腔小室:位于支持细胞紧密连接内侧,与生精小管管腔相连,室内有初级、次级精母细胞和精子细胞。支持细胞的基底部同基膜和管腔共同构成血睾屏障,造成一个生精小管内不同于血浆和淋巴液的微环境,有利于生精过程。血睾屏障还使精子抗原与自身免疫系统完全隔绝。此屏障一旦破坏,即引起自身免疫性睾丸炎而导致不育。支持细胞的功能还有:①分泌大量睾丸液,每小时46—50ml,99%被附睾头吸收。睾丸局部受热或切除垂体后,以及隐睾症均可使分泌量减少。睾丸液成分与血液、淋巴的成分不同,其中葡萄糖、果糖含量较少;己糖醇、右旋肌醇含量相对较高。大多数氨基酸除丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸高于血浓度外,其余均较低。总蛋白含量相对较低,免疫球蛋白少。蛋白类激素浓度与血中浓度相当。双氢睾酮、睾酮浓度较高。K^+、Na^+、Cl^-浓度高;Ca^{2+}、Mg^{2+}、HCO_3^-浓度较低。②在FSH、睾酮作用下,分泌雄激素结合蛋白,其中含少量唾液酸糖蛋白。产生的雄激素结合蛋白与雄激素结合力强,然后运转到全身。它还分泌血浆蛋白酶原激活因子、转铁蛋白,影响"减数"分裂的因子等。

间质细胞 间质细胞(interstitial cell or Leydig cell)在生精小管间的疏松结缔组织中,常在睾丸间质微血管周围成群分布。其直径约20μm,呈圆形或多边形。核圆居中,核仁明显。间质细胞的主要功能是合成、分泌睾(丸)酮和少量双氢睾(丸)酮,还分泌少量雌激素。其合成睾酮在垂体分泌的黄体生成素(LH)作用下完成。LH又受下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的调节。LH与间质细胞膜受体结合后,通过激活cAMP第二信使,产生睾酮。脱氢表雄酮和孕酮转化为雄烯二酮,再转化为睾酮。睾酮经芳香化酶作用下可转变为雌二醇。睾酮还可经5α-还原酶的作用转化为双氢睾酮。合成睾酮的酶大多数在滑面内质网上或线粒体内。合成的睾酮部分进入生精小管,部分经血液循环

流至全身。在靶细胞胞质内经5α-还原酶的作用形成双氢睾酮,后者再与其特异受体结合后才起到雄激素的作用。间质细胞发生肿瘤(可以是良性或恶性)时,有时伴有内分泌功能亢进,男孩可出现性早熟现象。

睾丸分泌功能调节 腺垂体分泌的LH调节间质细胞的功能;FSH则主要作用于生精细胞与支持细胞。LH与FSH又受下丘脑GnRH的调节。

下丘脑-垂体-间质细胞轴 LH促进间质细胞中的胆固醇进入线粒体,在线粒体内形成睾酮。去垂体后,间质细胞萎缩,睾酮分泌减少。血中睾酮通过负反馈抑制腺垂体分泌LH,下丘脑分泌GnRH,但睾酮不改变腺垂体对GnRH的反应性。

垂体-生精小管轴 LH与FSH对生精过程都有调节作用。LH的作用是通过睾酮来实现,即生精过程受睾酮与FSH的双重控制。此外,FSH与睾酮都刺激雄激素结合蛋白(ABP)的生成。ABP与睾酮和双氢睾酮结合后提高两者在局部的浓度,有利于生精过程。FSH还使支持细胞中的睾酮经芳香化酶作用转变为雌二醇(E_2);间质细胞存在E_2受体,提示E_2可能对睾酮的分泌具有反馈调节作用,将睾酮分泌量控制于一定水平。睾丸还产生一种抑制素,是一种分子量为18 000－20 000的蛋白质,对FSH的分泌有很强的负反馈抑制;对LH的分泌仅有轻微的抑制。近年来还发现支持细胞与间质细胞之间存在旁分泌式的局部调节。支持细胞可以产生GnRH样物质,通过旁分泌对间质细胞合成睾酮过程起调节作用。相反,间质细胞分泌的睾酮又可进入支持细胞,影响其功能。

睾丸常见病变及其功能异常 睾丸胚胎发育异常可形成性分化异常(见“性分化”条);也可以在胚胎发育时尚正常,但出生后在青春期没有进一步发育,如隐睾或睾丸较小。在上述情况中,生精小管少而细,生殖细胞未成熟或退化,管内无生精现象;睾酮或双氢睾酮合成障碍,雄激素分泌量少,使性器官及第二副性征发育不良,继而影响性生活及生育能力。由于睾酮的分泌及生精过程受腺垂体分泌的促性腺激素的影响,因此当后者分泌少时也可使睾丸的发育及功能障碍。相反,如垂体促性腺激素分泌过多,可以造成性早熟。

睾丸可由输精管、附睾来的病原体而感染,如淋病由附睾而来,淋菌睾丸炎时,可形成脓肿。睾丸也可由淋巴道或血路获得感染,如流行性腮腺炎常累及睾丸引起急性睾丸炎。重度急性炎症及慢性炎症均可引起生精障碍而产生不育。

睾丸肿瘤种类繁多,但以生殖细胞来源的肿瘤最为多见。

附睾

附睾(epididymis)是连接睾丸与输精管之间的一条高度盘绕的生殖管道。它的上皮有吸收和分泌功能,促进精子成熟。其功能受睾酮的调节。

胚胎发生 附睾的发生是在原始生殖腺分化为睾丸后,睾丸间质细胞分泌的雄激素刺激中肾管发育为男性生殖管道。当中肾退化时,在邻近睾丸的中肾小管存留下来与睾丸网相连,互相贯通形成输出小管,10—15根输出小管汇入由中肾管转变的附睾管。附睾管的末尾部分随平滑肌的发育成为输精管。

解剖与结构 附睾位于睾丸之后方,由长约6m的附睾管盘曲而成。附睾长形,分头、体、尾三部。附睾头伏于睾丸之上端,藉睾丸的输出小管与睾丸相连接,故附睾头由附睾管和输出小管共同组成。附睾尾末的附睾管与输精管连续。

输出小管的管腔面为柱状上皮,由有纤毛的高柱状细胞群和无纤毛的低柱状细胞群相间排列而成,故腔面呈不规则波纹状。纤毛向附睾管方向摆动,推动精子运行。低柱状细胞游离面有丰富微绒毛,管腔内大部分睾网液在此处被重吸收。上皮周围有薄层环行平滑肌,可作节律性收缩。精子进入附睾后,随着液体缓慢向远端运送,全程约需3周左右。精子运行中逐渐获得受精与运动能力,故管腔内常见大量精子。附睾管径由起始端向尾端递增,上皮逐渐变薄。上皮主要由主细胞和基细胞组成。附睾头部主细胞为高柱状,高约4.5μm,腔面静纤毛长约20—30μm。核位于细胞基部,长梭形。细胞高度向尾部方向递减,由高柱状、倒锥体形变成低柱状或立方形,静纤毛也越来越短。核呈梭形、卵圆形或不规则。附睾各段主细胞形态不同可作为附睾分段的标志。电镜下观察主细胞顶部胞质含大量吞饮小泡、溶酶体、脂滴、线粒体和精子碎片,还可见发达高尔基体、粗面与滑面内质网,表现该细胞具有吸收、吞饮和分泌形态特征。基细胞扁平或锥形,贴于基膜,核小卵圆形,染色质颗粒粗大附于核膜上。基细胞在尾部较多,可分化为有分泌甘油磷酸胆碱功能的亮细胞或狭窄柱状细胞。

附睾的功能 它有多种功能。① 吸收:它的头部吸收睾网液。② 分泌:它分泌多种物质,如唾液酸糖蛋白、甘油磷酸胆碱和内肉毒碱。唾液酸糖蛋白包于精子表面,有遮盖精子固有抗原的作用。甘油磷酸胆碱能使精液高渗。内肉毒碱的含量从附睾头部至尾部逐渐递增,并能集中附于精子上,促进其成熟,它可能是与精子成熟有关的成熟因子。附睾上皮还分泌α-糖苷酶,此酶可催化α-1,4糖苷键水解,为附睾功能性指标之一,其活力受雄性激素水平影响。测定此酶活力为检查不育症的指标之一。③ 内分泌:附睾上皮主细胞亦能分泌少量雄激素。附睾中其他雄激素则来自睾丸液与血液循环。附睾体部雄激素含量高,精子在此逐步成熟;附睾尾部雄激素含量稍下降,足以供给维持成熟精子基本需要。可见雄性激素与精子成熟密切相

关,故抗雄性激素药物可作避孕物。④屏障作用:附睾输出小管、附睾管、输精管上皮内淋巴细胞的存在是血附睾屏障,但小分子物质可以自由进出附睾。若这些淋巴细胞倒流入生精小管,可以造成自身免疫性不育。⑤收缩功能:上皮基膜外有较多平滑肌,从管道远端向尾端方向增厚。头段主要为环形肌,中段逐渐出现外纵肌,近尾端还出现薄层内纵肌。肌层具有自发的节律性、蠕动性收缩。附睾的平滑肌细胞受肾上腺素能和胆碱能神经支配。生精小管中不活动的精子,由于附睾头部的细胞吸收液体,促进生精小管内的液体流向附睾。在这种液体流经输出小管纤毛细胞的作用下,精子由睾丸进入附睾。精子在附睾内停留12—21d,在附睾体的后半部内达成成熟。射精时,交感神经兴奋,平滑肌强烈收缩,将贮存精子排出。精子在附睾内贮存过久会渐渐衰退,首先失去受精力,然后失去活动力,以致破坏于附睾内,衰老精子随后仍由男性尿道排出。如性交次数减少,则衰老精子数也会增加。

附睾常见病变　附睾阻塞时可以引起精子囊肿。精子如漏入附睾间质则引起精子肉芽肿。附睾头是阴囊内常见的炎症部位,感染可由尿道、前列腺或精囊而来。淋菌性附睾炎常累及睾丸。结核性附睾炎多为双侧性,发生于肾结核患者或由肺结核循血路而来。附睾肿瘤少见,但为腺瘤样瘤好发部位。

输精管及射精管

输精管　输精管(vas deferens)为输送精子的管道。附睾管的末端富含平滑肌成为输精管,长4.5—6.0cm,头端接附睾处膨大成壶腹。其管壁厚,腔小。管壁由粘膜层、肌层、外膜层组成,为肌性器官。输精管的肌层较厚,为平滑肌受交感神经支配,属α受体。而壶腹处的肌层则较薄。输精管及其静脉、神经丛、睾丸动脉、蔓状静脉丛、淋巴管等由含丰富弹性纤维的结缔组织缠绕成索状称为精索。它自睾丸后缘开始,经腹股沟及其浅环至腹股沟深环。精索可以扭转,扭转时其内血管也随之扭转,使睾丸循环发生障碍而缺血坏死,多见于婴幼儿、青年,故亦称睾丸扭转。精索静脉曲张,血流淤积可引起睾丸萎缩和生精障碍而导致不育。精索肿瘤甚少见。输精管在性交前或性交时把精子送到尿道,因此,结扎双侧输精管可达到男性避孕目的,是一种安全而方便的措施。然而,要使其恢复通畅有困难、即使恢复通畅后仍有50%的男性不再能恢复生育功能。目前认为在结扎输精管后,机体内会产生一种抗精原细胞的抗体,而致男性不育。

射精管　输精管壶腹的下端变细与精囊的排泄管汇合成射精管(ejaculatory duct)。射精管长约2cm,穿入前列腺,开口于尿道的前列腺部。

男性生殖器的附属腺

男性生殖器的附属腺指前列腺、精囊和尿道球腺。三种腺体分泌的液体加上精子称为精液,液体部分又称为精浆。

前列腺　前列腺(prostate gland)是男性生殖器附属腺中最大的。

(1) 前列腺的解剖:前列腺前后略扁呈栗子形,长3cm,宽4cm,厚2cm,重8—20g。上端宽为底,与膀胱毗邻,下端尖为前列腺尖,与尿生殖隔相接。在底与尖之间的部分为前列腺体。体有前、后、两侧四个面,分别与耻骨联合、直肠及两侧肛提肌相邻。后面正中线有一浅沟为前列腺沟。临床上隔直肠前壁可触知前列腺和前列腺沟,为一种检查前列腺大小的方法。前列腺本身分为前、右、左、中和后五叶(图1)。前、左、右叶分列于尿道前及两侧;中、后叶在尿道之后。前列腺肥大时可压迫尿道,致排尿困难和尿潴留。

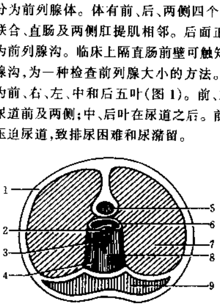


图1　前列腺分叶

1. 被膜　2. 尿道嵴　3. 前列腺小囊　4. 射精管　5. 前叶　6. 尿道　7. 右叶　8. 中叶　9. 后叶

(2) 前列腺的组织结构:前列腺的被膜与支架是富含弹性纤维的结缔组织和平滑肌。腺实质由30—50个复管泡状腺组成,腺体由15—30条导管开口于尿道精阜两侧。腺分泌部由单层立方、单层柱状及假复层柱状上皮构成。上皮形态及功能状况与雄性激素水平有关。腺腔大,常有皱襞突入腔内很不规则。胞质有大量粗面内质网;核上区有发达高尔基体;顶部含有大量分泌颗粒。上皮细胞具有酸性磷酸酶活性。腺腔内有分泌物浓缩成圆形或卵圆形的嗜酸性板层小体。它随年龄而增多,甚至钙化形成前列腺结石。前列腺可分为三组:①粘膜腺:最小,位于尿道粘膜内,导管开口于尿道。②粘膜下腺:位于尿道粘膜下层。③主腺:为主要部分,居于前列腺外侧,其导管也在精阜两侧开口于尿道。40岁后粘膜腺、粘膜下腺常有节结状增生,主腺则为前列腺癌好发部位。

(3) 前列腺的分泌:青春期,前列腺在雄性激素刺激下,腺细胞分泌增强,分泌物为稀薄乳白色液体,是精液主要成分。分泌物呈弱酸性(pH6.5),富含蛋白水解酶、纤维蛋白溶酶,具有液化精液作用。若排精后一

定时间内不液化可造成不育。分泌物还含高浓度 Zn^{2+}、Mg^{2+}、酸性磷酸酶、柠檬酸等。精子大量摄取 Zn^{2+} 后，导致其活力下降，可引起不育。前列腺分泌受雄性激素调节。

(4) 前列腺和性激素：前列腺不同部分对雄激素敏感性不同，在尿道周围区的前列腺部分，也称内区或女性前列腺。它对雌激素和雄激素敏感，老年男性雄激素水平下降而支持细胞产生的雌激素相对地增加，使雄雌激素比例失常。雌激素占优势，作用于前列腺内区而发生前列腺组织增生肥大，肥大的前列腺可重达50—100g，体积大而表面有结节状隆起称前列腺结节性肥大。前列腺的腺体和纤维肌组织成分都显示增生。开始是多灶纤维肌增生，以后刺激腺体增生而成为两者混合性增生。肥大的前列腺内区压迫尿道，排尿困难，使膀胱内尿液潴留，易引起感染。前列腺的周边区即外区与内区不同，亦称男性前列腺，该区只对雄激素敏感，此区为前列腺癌好发部位。前列腺癌在雄激素水平较高时已开始生长，处于静止状态，或生长缓慢，随年龄增大，雄激素水平降低，但如有其他激素如下丘脑、垂体、睾丸、肾上腺之间激素紊乱可促使癌肿发展，睾丸酮可促进癌细胞活动，而雌激素使前列腺癌退化。长癌的前列腺部分或增大或更变小，质硬，色灰白，腺体小、多、密；细胞核小，而异型且深染，并突破基膜后侵入肌束间，藉前列腺酸性磷酸酶和前列腺特异性抗原分布不齐不规则以区别于结节性肥大。前列腺癌经淋巴道转移至局部和远处淋巴结；亦可经血路至盆腔、骨组织为常见。

精囊 精囊(seminal vesicle)位于膀胱后上方，左右各一，是一对高度蟠曲球形囊状结构。长约5—10cm，每个囊由一个自身缠绕的管道组成(图2)。其腺粘膜向腔内突起形成高大皱襞，皱襞又彼此融合，将腺腔分隔成许多彼此通连的小室，大大增加了腺体分泌的表面积。粘膜表面为假复层柱状上皮。细胞表面有微绒毛。胞质内含丰富粗面内质网、线粒体，核上区有发达高尔基体，顶部胞质有很多分泌颗粒、溶酶体、脂滴及脂褐素。基细胞小，位于柱状细胞基部之间。粘膜上皮高低和分泌功能受睾酮调节。精囊分泌物是精液重要成分，弱碱性，粘稠，浅黄，含丰富果糖、山梨醇、精液凝固酶、维生素，它可提供精子营养和活动之需要，还能分泌大量前列腺素，并可加强子宫活动。

尿道球腺 尿道球腺(bulbourethral gland)形似豌豆的黄棕色腺体，位于尿道球后上方。它通过一对3—4cm长的导管开口于尿道膜部两侧。尿道球腺为复管泡状腺。分泌部为粘液性腺泡。上皮为单层立方或单层柱状。胞质含粘原颗粒。导管为单层柱状上皮，近开口处为假复层柱状上皮。腺组织被结缔组织分隔成许多小叶，小叶间含许多弹性纤维、平滑肌、骨骼肌。尿道球腺分泌物粘稠透明，起润滑作用，含半乳糖、半乳糖胺、半乳糖醛酸、唾液酸、甲基戊糖、ATP酶、5-核苷酸酶等物质。

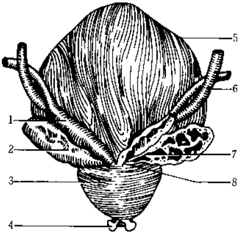


图2 精 囊

1. 输精管壶腹 2. 精囊腺 3. 前列腺 4. 尿道球腺 5. 膀胱 6. 输尿管 7. 精囊排泄管 8. 射精管

精液

精液(semen)是由前列腺、精囊、尿道球腺及生殖管道所分泌的液体(也称精浆)和精子共同组成。精液为精子输出附睾以后的活动提供适宜的环境。精液呈乳白色、弱酸性(pH7.2—6.8)，有特异气味。

在性交时，射精有一定顺序。最先射出的为尿道球腺分泌物(约0.1—0.2ml)，为性交起润滑作用，接着排出的是前列腺液，约0.5ml，呈酸性(pH6.5)，内含酸性磷酸酶、溶菌酶、α淀粉酶、精浆蛋白酶，还富有柠檬酸、Ca^{2+}、Zn^{2+} 和精子素，后者氧化后构成精液特殊气味。然后附睾收缩，将精子通过输精管，驱人尿道而排出。最后精囊排出精囊液(约2.0—2.5ml)，构成精液中的最大部分。精囊液呈碱性，含有果糖等还原物质，K^+ 的含量也高，还富有蛋白酶抑制物。

精液成分 精液由精子和精浆组成。精液中含果糖12.43mmol/L，果糖可能是精子活动的主要能量来源。其中柠檬酸可防止 Ca^{2+} 或其他正离子的沉淀。精浆中还含有纤维蛋白原与凝血致活酶。人的精液射出体外后，能迅速凝固，凝固后纤维蛋白交织成网使精子不易活动。部分人的精液不易液化，常易患不育症。精液中含丰富前列腺素，有利于精子在生殖道内的运送和受精卵植人子宫。

精液与免疫 在男性生殖管道存在两类抗原系统：①睾丸、附睾和精子。②前列腺、精囊和精浆。睾丸抗原由生精细胞可能是精细胞和精子的顶体所携带。在精子细胞膜上至少已存在ABO抗原系统和组织细胞相容性抗原系统(如HLA)。ABO抗原认为是分

泌性抗原,HLA抗原是在细胞核控制下产生的。前列腺和精囊提供了抗原蛋白的成分。精子抗原可分膜外抗原和膜内抗原两型。膜内抗原构成精子细胞膜的一部分,它是在精子形成过程中合成的。这种抗原含有酶、结构蛋白、糖蛋白和糖脂。膜外抗原是前列腺、精囊的产物,吸附在精子表面上,如存在于精浆内的血型糖蛋白和乳肝褐质型蛋白可能是精子的膜外抗原。精子的抗原在同体或异体中都能产生相应的抗体。把含有这种抗体的抗血清加到精子表面,可出现精子凝集反应和制动现象,其中有头对头、尾对尾、尾尖对尾尖的凝集反应,初步表明精子在此三部位存在不同抗原。制动的精子迅速地停止了鞭毛运动,并且永远进入休止状态,这和细胞素反应有关。精子的自身抗原和它的自身抗体相互作用,即产生自身免疫反应而造成不育。但是在正常情况下,精子抗原并不引起自身免疫反应,其原因可能与以下结构有关:①睾丸中存在血睾屏障,可保护精子抗原不受攻击。②附睾上皮分泌一些糖蛋白附着在精子表面、其中唾液酸糖蛋白可能起遮掩精子固有抗原的作用,免遭免疫活性细胞的攻击。③精子表面被覆的酸性糖蛋白与附睾上皮表面覆盖的酸性糖蛋白都带负电荷,由于同性静电相斥阻止精子穿入附睾上皮与免疫系统相接触。④附睾上皮内的免疫活细胞也起着分割和局部消灭抗原的作用。精直小管、睾丸网、输出管、附睾管及输精管的上皮内从性成熟后即存在淋巴细胞。随着年龄增加,这些上皮内淋巴细胞有增多趋势,它们在局部隔绝精子抗原以免引起自身免疫反应。

输精管绝育术后,大约有2/3的人产生了对精子抗原的自身免疫反应。常用的输精管切断术伴断端结扎,阻断了精子排出体外的通道,但睾丸内产生的精子仍不断进入附睾。入输精管梗阻后,精子被附睾腔内或附睾上皮的巨噬细胞吞噬。精子逸出附睾管而进入附睾间质,用免疫荧光技术检查发现在睾丸网及附睾尾部的上皮基膜中均有免疫复合物的沉积,提示可溶性精子抗原从这些部位逸出。推论结扎输精管后,精子抗原与机体自身免疫系统会相接触而产生自身免疫反应。在敏感的个体中,自家抗原的强烈反应可以导致暂时的免疫不正常和免疫系统的早熟。

卵巢

卵巢(ovary)是女性性腺、内生殖器。它的功能是产生卵子(雌性配子)及分泌性激素,主要是雌性激素——雌激素及孕激素,也分泌少量雄性激素及松弛素等。但需到青春期,它才发挥其功能。

胚胎发生　卵巢的分化比睾丸稍迟。人胚第10周后,生殖腺嵴的表面上皮形成初级性索向深部生长,形成卵巢网,随后初级性索与卵巢网都退化,被血管和结缔组织所替代,成为髓质。此时生殖腺嵴表面上皮又形成新的细胞索,称次级性索,短而分散于皮质内又称皮质索。人胚第16周时,皮质索断裂成许多孤立的细胞团,即原始卵泡。原始卵泡的中央是由原始生殖细胞分化来的卵原细胞,周围是一层由皮质索细胞分化来的卵泡细胞,卵泡细胞较小。卵泡之间的间充质组成卵巢基质。新生儿两侧卵巢有70万—200万个原始卵泡,以后少量卵泡生长发育成熟。

卵巢的解剖　卵巢左右成对。成熟卵巢呈椭圆形,体积约为4cm×3cm×1cm,重5—6g。左右卵巢分别位于子宫两旁的阔韧带后方,以卵巢系膜与之相连。另一方面卵巢系膜与卵巢表面覆盖的上皮连续。系膜止于卵巢上缘的卵巢门处,故该处表面无腹膜被盖。卵巢系膜内有平滑肌组织,排卵时收缩,使卵巢靠近输卵管以便排出之卵进入输卵管。卵巢的血管、淋巴管和神经自骨盆漏斗韧带经卵巢系膜进入卵巢。在卵巢门近卵巢系膜处有成群的上皮样细胞称门细胞。门细胞呈圆形或多边形,胞质嗜酸性,含有脂类、脂色素及蛋白晶体。蛋白晶体与睾丸间质细胞内的棒状结晶相同。门细胞具有分泌少量雄激素的功能。妊娠期和经绝时,门细胞增多,门细胞瘤患者常伴有男性化。妇女因故切除两侧卵巢后,除补充雌性激素外尚需补充少量的雄激素才能维持她的正常性格及其他女性特点。

卵巢的血供　卵巢动脉起自腹主动脉由卵巢门进入髓质,在髓质内成为许多螺旋状分支,称螺旋动脉,在皮髓交界处,进入皮质成为毛细血管网围绕卵泡。毛细血管汇成的静脉与动脉伴行着出卵巢门。毛细淋巴管起于皮质和卵泡外膜层,汇成较大淋巴管进入髓质,在门部离开卵巢。神经来自卵巢丛和子宫神经,随血管进入卵巢,多数为交感神经纤维,支配血管平滑肌。

卵巢的结构　卵巢表面覆盖单层扁平上皮或立方上皮,称为卵巢表层或生发上皮,它们在卵巢门处与腹膜上皮相延续。上皮下为薄层致密结缔组织组成的白膜。卵巢实质部分为皮质和髓质。皮质较厚,位于卵巢外周,含有不同发育阶段的卵泡、黄体及其退变结构白体、闭锁和退变卵泡等。分布于以上结构之间的结缔组织包括成纤维细胞、间充质细胞、纤维等称为卵巢基质。在卵巢皮质的基质中尚有散在的上皮样细胞团或索称为间质腺(人类间质腺发育较差)。间质腺细胞形似黄体细胞,呈多边形或圆形,胞质中含有脂滴,细胞有合成性激素的功能,髓质位于卵巢中心,范围较窄,由疏松结缔组织构成,含较多的弹性纤维和一些平滑肌纤维,有较大的血管、淋巴管和神经。出生时两侧卵巢共约有70万—200万个原始卵泡,到青春期开始时剩下约4万个,大量卵泡退化。妇女一生中排卵400—500个,其余卵泡先后退化成闭锁卵泡。经绝期卵泡不再成熟,排卵停止,卵巢萎缩。

卵巢性周期 从青春期到经绝期，在大脑、下丘脑和腺垂体的神经、体液调节下，卵巢和子宫都有周期性变化，也称为性周期。卵巢按周期发育成熟、排卵以及黄体化，构成了周期性变化。人卵巢周期约 28d(21—35d)，以 30—40 岁时较为规律。卵巢的周期变化与子宫的周期变化密切相关。子宫周期又称月经周期。

卵泡发育与排卵

卵泡发育是指原始卵泡发育至成熟卵泡的过程。原始卵泡经初级卵泡、次级卵泡，最后到成熟卵泡。新生儿的卵巢中有许多原始卵泡，儿童期卵泡可发育，但不能成熟。从青春期开始每个周期中有约 15—20 个卵泡发育，但通常只有一个能成熟并排卵，其余卵泡均先后退化，称闭锁卵泡(图 1)。

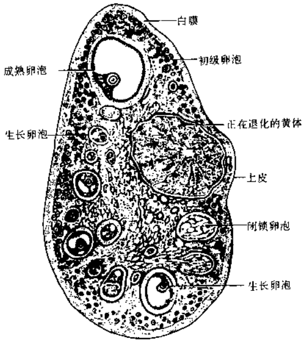


图 1 卵巢-卵泡发育模式图

原始卵泡 原始卵泡(primordial follicle)位于皮质的浅层，数量很多，出生时约有 70 万个，它是由一个初级卵母细胞和周围一层 3—4 个扁平的卵泡细胞构成。初级卵母细胞直径为 30—40μm，核大，圆形，染色质细小分散，核仁大，细胞器大多聚集核的一端形成一个大的核旁复合体。每个卵巢周期仅有少数原始卵泡受到促性腺激素的刺激作用而发育。在原始卵泡生长时，卵母细胞中 DNA 含量及蛋白质合成速度增加，其直径可增到 100μm。卵泡细胞质中有许多线粒体，粗面内质网及发育良好的高尔基体等细胞器，他们具有合成蛋白质及与生长代谢有关物质的功能。在相邻卵泡细胞或卵母细胞之间以缝隙连接方式连接，故卵泡细胞具有支持和营养卵母细胞的功能。

初级卵泡 原始卵泡发育成初级卵泡(primary follicle)。此时期初级卵母细胞增大，胞质中细胞器增多，整个卵母细胞表面布满微绒毛。卵泡细胞由单层扁平上皮增生转变为单层立方或柱状上皮。当初级卵母细胞直径达 50—80μm 时，在卵母细胞及卵泡细胞之间出现一层嗜酸性的糖蛋白构成的膜，称透明带，它是由卵细胞及卵母细胞共同分泌形成，电镜下可见卵母细胞表面的微绒毛和卵泡细胞的突起伸入透明带内紧密相接，两者间有缝隙连接，有利于卵泡细胞与卵母细胞间物质交换。透明带在着床之前可保护卵子不受伤害性因子的侵犯。受精时，精子必须具备穿透这一屏障的能力。随着卵泡增长，颗粒细胞层也增多。初级卵泡生长到直径为 125—200μm 时，颗粒细胞出现有丝分裂，层数增多。此时颗粒细胞上还出现促卵泡激素(FSH)、雌二醇及睾酮三种特异受体，胞膜间形成缝隙连接点，同时出现卵泡内膜。FSH 在促进卵泡的发育中很重要，雌二醇能激活颗粒细胞有丝分裂以及增加腺苷酸环化酶系对 FSH 的敏感性。睾酮则与调节颗粒细胞的退变与卵泡的闭锁有关。颗粒细胞和卵母细胞所生成的激素、产生的 cAMP 以及调节性因子皆能通过缝隙连接传到邻近细胞，引起重要的生物学效应。卵泡内膜的出现，使原来在无血管的皮质区的卵泡靠近血供丰富的髓质区后，并得到含有丰富毛细血管的卵泡内膜。卵泡内膜细胞能分泌类固醇性激素。初级卵泡这样就逐渐发育为次级卵泡。初级卵母细胞开始第一次成熟分裂，但仅停留在双线期，要一直保持到排卵前 36—48h 才完成。

次级卵泡 初级卵泡的直径增加到 0.2mm 时，颗粒细胞层已增殖到 6—12 层，且卵泡腔中已充满液体为次级卵泡(secondary follicle)。在 FSH 和卵泡内膜分泌的类固醇激素的协同作用下发生重要变化：①卵泡液形成。在 FSH 作用下诱发颗粒细胞合成和分泌粘多糖，在颗粒细胞间出现一些小而不规则腔隙，内含透明的液体，其外周为颗粒细胞所围呈菊花状排列，直径达 50μm，称 Call-Exner 小体。随着这种液体的增多，小的腔隙逐渐合并成一个较大的卵泡腔，腔内充满卵泡液成为次级卵泡的标志之一。卵泡液是一种淡黄而稍粘稠的液体，内含无机盐、血浆蛋白、糖类、类固醇激素，尚含 FSH、LH 和生乳素(PRL)。次级卵泡之卵泡腔形成后，卵母细胞不再长大，直径 125—150μm。由于卵泡腔的不断扩大，使初级卵母细胞及其周围的颗粒细胞置于卵泡的一侧形成一个隆起，突入卵泡腔，成为卵丘，紧靠卵母细胞的一层颗粒细胞成柱状，并呈放射状排列，称放射冠。卵泡壁由颗粒细胞排列成层(6—12 层)称为颗粒层。此时卵泡膜的内外两层分化更明显。在颗粒层与卵泡膜间有基膜相间隔，如促性腺激素失调，卵泡可具有大卵泡腔，称囊状卵泡。②次级卵泡早期颗粒细胞有芳香化酶，在 FSH 的作用下，芳香化酶的活性增高，可将由内膜细胞内层而弥散至颗粒

细胞的雄激素——雄烯二酮转变成雌激素。LH 则与颗粒细胞上的 LH 受体结合,通过 cAMP 系统使胆固醇转变为雄烯二酮。故雌激素由两类细胞共同合成。

成熟卵泡　成熟卵泡(mature follicle)是卵泡发育的最后阶段。此时卵泡体积显著增大,可达 10mm 左右。卵泡一方面向卵巢表面突出并继续增大,然而颗粒细胞增殖却减慢,粒层相对变薄。它发育到排卵前

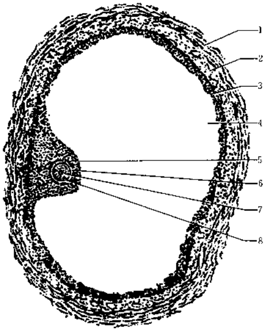


图2　成熟卵泡
1. 卵泡膜外层　2. 卵泡膜内层　3. 粒层　4. 卵泡腔　5. 卵丘　6. 放射冠　7. 卵母细胞　8. 透明带

又称排卵前卵泡。排卵前卵泡及卵母细胞发育分为三个阶段。第一阶段卵泡增大至直径约 11mm,如卵泡直径小于 11mm 的多数将闭锁。卵母细胞核增大,由细胞中央向周边移动,核膜内褶,核形不规则,放射冠细胞与卵母细胞间有缝隙,中间连接粒。卵丘细胞为多角形,排列紧密,细胞间有许多连接,有利于物质交换及传递信息。各种连接结构在卵泡成熟过程中逐渐减少。卵泡液中雌激素(E)浓度逐渐增高可达 140pmol/μl,并透过卵膜进入血液循环。孕激素(P)水平较低,为 0.3—1.6pmol/μl。此阶段相应为血浆中 E 的高峰期。第二阶段时卵泡生长迅速。卵母细胞核位于细胞周边,卵丘细胞间隙增大。放射冠细胞与卵母细胞间连接结构减少。颗粒细胞增大,细胞内的 3β-羟甾脱氢酶活性增高,卵泡膜内层细胞膜活性下降,卵泡液中 P 含量增高,E 含量下降。此阶段相应为血浆中 E 高峰至 LH 高峰期间。第三阶段为卵母细胞核破裂至排卵。此阶段卵丘细胞之间充满基质,它们是由透明带扩散形成,颗粒细胞分裂终止,基膜消失。人类卵泡从生长到成熟一般需要 10—14d。排卵前初级卵母细胞完成第一次成熟分裂,生成次级卵母细胞和第一极体(图 2)。

卵泡发育异常　卵泡成熟过程中常有非赘生性囊肿结构,直径达 25mm 者称为卵泡囊肿,是由于卵泡过度生长,分泌过多雌激素;如有出血者称卵泡血肿。FSH 持续分泌过多可引起卵泡囊肿,可有双侧性多囊卵巢综合征,患者闭经、不育、男性化。

排卵　成熟卵泡自卵巢破出,排出到卵巢外的过程称为排卵(ovulation)。已如前述,育龄期妇女大约每隔 28d 左右排卵一次。排卵一般发生于下次月经前 14d,两侧卵巢交替排卵。每次排一个卵,偶而出现一次排 2 个,2 个以上者十分罕见。排卵受下丘脑和垂体分泌的激素控制。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GnRH)促使垂体分泌 FSH 和 LH。排卵前后两种激素的分泌浓度升高促使卵泡成熟及排卵。LH 峰出现的瞬间,此高浓度 LH 立即消除抑制卵母细胞成熟因子(oocyte maturation inhibitor, OMI)的抑制作用,卵母细胞恢复已中断的成熟分裂,真正达到成熟。同时 LH 在孕激素的配合下还将增加卵泡壁溶解酶(纤维蛋白酶与"排卵酶")的活性,导致卵泡壁的溶化和松解。此外,LH 又使卵泡分泌前列腺素,起促排卵的作用,卵泡壁破裂,卵细胞与附着的透明带、放射冠被排出囊,发生排卵。排出的卵子进入腹腔。藉卵巢悬韧带中的平滑肌收缩,使卵巢向输卵管伞靠近,进入输卵管,完成排卵过程。

黄体和白体　黄体(corpus luteum)是由成熟的卵泡排出卵子后,塌陷卵泡的颗粒细胞转化而成的。它的主要功能是分泌孕酮(P)和雌激素(E),它在新鲜时呈黄色,故称黄体。塌陷卵泡的直径为 15—20mm,其中央因卵泡膜内层毛细血管出血,卵泡腔内充满血液,称为血体。随着基膜消失,结缔组织和血管伸入颗粒层。颗粒层及卵泡膜内层细胞增大,分别发育成颗粒黄体细胞和卵泡膜黄体细胞,后者称副黄体细胞,黄体一般指前者。黄体又可分为月经黄体和妊娠黄体两种:成熟卵泡排出的卵若未受精,黄体持续 2 周即开始退变,此为月经黄体,如排出的卵受精,则黄体在 LH 和胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素(HCG)作用下继续增大,形成妊娠黄体。黄体细胞呈多角形,细胞肥大,胞质多,含丰富的内质网,胞内线粒体和管状嵴发育并出现脂滴,为典型的具有分泌甾体激素的特征细胞。卵泡膜黄体细胞体积较小,数量少,位于黄体的周边部。颗粒黄体主要分泌 P,颗粒黄体和卵泡膜黄体协同分泌 E。妊娠黄体持续分泌 P 和 E,维护子宫内膜蜕膜化,妊娠黄体的寿命只有 10 周左右,以后便退化。黄体功能开始退化的时候,HCG 分泌正处于高峰时期,但不能再刺激其增加 P 的分泌,这可能是由于大量激素的作用使黄体细胞失敏,因此对 HCG 不再反应而

退变。此时胎盘分泌甾体性激素功能逐渐替代了黄体的作用。然而黄体中的颗粒细胞完全退化较晚，其中有部分细胞维持酶活性直到足月。此外，它还具有分泌松弛素的功能。松弛素可抑制妊娠子宫平滑肌收缩以维持妊娠，分娩时它还可促使宫颈平滑肌和耻骨联合松弛以利胎儿娩出。黄体退变时细胞逐渐变小，产生脂肪变性，细胞自溶，被巨噬细胞吞噬，最终由纤维组织替代并缩小呈白色，称为白体。在黄体形成过程中，如卵泡内出血过多，血体过大，虽经吸收但留在囊腔中的液体较多，其直径可达 20—30mm，形成黄体囊肿，它可发生于月经黄体，也可发生于妊娠黄体。黄体囊肿的衬细胞为颗粒细胞和卵泡膜黄体细胞，黄体细胞退变后则成为白体囊肿。黄体形成的血体偶尔也可破裂而使血液流入腹腔。卵巢内可以同时有多个卵泡在胎盘的 HCG 作用下，使卵泡壁的卵泡膜细胞转化为卵泡膜黄体细胞，分泌大量液体，呈多发性黄体化囊肿，可见于葡萄胎或绒毛膜癌患者或多胎患者。一旦胎盘组织生成，这种囊肿可自行消退。

输卵管

输卵管(fallopian tube)是女性生殖管道的远端部分。输卵管是运送卵子和精子的管道，并且是受精的场所。

输卵管的解剖和结构 发育成熟的输卵管长 9—11cm，直径 0.4—0.9cm。输卵管可划分为四段：漏斗、壶腹、峡和子宫部。远端为漏斗是靠近卵巢的膨大部分，其末端膨大如喇叭状开口于腹腔，故输卵管俗称为喇叭管，漏斗部的游离缘呈许多指状突起称为输卵管伞。输卵管壶腹直径最大，为卵受精的场所。输卵管峡细而直。子宫部在子宫角内，腔道最细。除输卵管伞外，整个输卵管粘膜形成纵行皱襞，以输卵管壶腹的皱襞为最高，并且分支繁多而复杂。输卵管粘膜表面被覆单层柱状上皮，由三类细胞组成。①纤毛细胞：以伞及壶腹最多，呈柱状、核呈卵圆或圆形，细胞表面有纤毛及微绒毛，纤毛向子宫方面摆动，以助卵子向子宫移动。②分泌细胞：分布于纤毛细胞之间，细胞呈柱状，表面有微绒毛，细胞顶部胞质内含有分泌颗粒，分泌物形成输卵管液，有营养受精卵和阻止外来病菌进入腹膜腔的功能。③基间细胞：又名插入细胞，多位于近基膜部位，是一种小的圆形细胞，可见于输卵管各段，有认为，此细胞可能是输卵管上皮的储备细胞，可分化为纤毛或分泌细胞。输卵管的肌层由平滑肌组成，以漏斗段最薄而峡段最厚，分内环行和外纵行两层，故输卵管有收缩功能。

输卵管的功能 卵子在输卵管内运行是靠输卵管的蠕动和纤毛的摆动而完成。在接近排卵时期，输卵管和阔韧带收缩，使输卵管伞和卵巢接近，以便卵子进入输卵管伞。输卵管还能运送精子，是受精的场所。受精过程与输卵管各部分的功能有关。输卵管漏斗即输卵管伞接受卵巢排出的卵子后，藉输卵管的蠕动收缩和管腔内纤毛的摆动而运送卵子或受精卵到达子宫着床。卵子如未能被输卵管伞承接，即坠入腹腔，然后死亡而被吸收。在罕见情况下，精子可沿输卵管上行至腹腔与坠下腹腔内的卵子相遇而受精，着床于网膜，导致异位妊娠。输卵管壶腹较长而宽大，呈 S 形弯曲，此处内膜皱襞最多、最高，卵子与精子多在此受精。如受精卵的输送发生障碍，即着床于输卵管内形成另一种异位妊娠，即输卵管妊娠，多半以破裂出血而告终，造成急性腹腔内出血和腹痛。输卵管峡细直而短，壁厚腔窄，具有丰富的交感神经支配，它可能有括约肌作用，以控制卵子的输送。卵子由输卵管到达子宫，一般约需 3—4d，卵子经过输卵管壶腹的速度较快，但在壶腹与峡之间较慢，停留约 2—3d。输卵管通到子宫体底部宫角的部分，此段腔最细，此处也可发生卵子着床而成为另一种异位妊娠。输卵管的运动还受激素和神经因素的影响，小剂量的雌激素可增强输卵管收缩，加快卵的运输，而大剂量则使峡的环行平滑肌持续收缩，减慢卵的运行。前列腺素 E 一般可抑制输卵管收缩；而前列腺素 F 则刺激输卵管收缩。肾上腺素、去甲肾上腺素或交感神经兴奋均可引起输卵管收缩。性交时，由于刺激女性生殖道感受器，通过反射引起垂体分泌生乳素，后者能加强输卵管的运动。

输卵管的常见病变 以炎症为多见，大多为上升性感染。输卵管炎因不同病原菌而病变不同。输卵管肿瘤少见，有输卵管腺癌，多见于老年妇女。

子宫

子宫(uterus)属女性内生殖器，是壁厚、腔小的肌性器官，胎儿在内发育成长。女子青春期后，其内膜有周期性变化，出现月经。它是女性激素的重要靶器官，又有分泌激素功能。

胚胎发生 子宫的发生是由一对中肾旁管的中段合并而成。合并后的管壁经吸收而成为子宫腔。子宫颈则来自两根中肾旁管的中部合并，管周间叶组织分化为结缔间质和肌纤维。中肾旁管演变过程中的异常可引起子宫畸形，有下列几种：①中肾旁管中段合并处只有肌层而未形成子宫。②合并失败而形成双子宫，合并处管壁或未消失则成为纵隔子宫。③一侧中肾旁管不发育，由另一侧中肾旁管单独演变而形成单角子宫，如一侧中肾旁管发育不全则形成残角，可与对侧发育的单角子宫相连，此残角有时成为月经积血处，或成为子宫残角妊娠，破裂时可大出血而危及生命。

解剖 发育成熟的子宫形状如倒置的梨，长约 8cm，最大宽径约 4cm，厚约 2cm。子宫分为三部分：①

上端圆凸的部分为子宫底,在输卵管入口以上。②下端狭窄的部分为子宫颈(uterine cervix)。子宫颈在成人长约2.5—3.0cm,其下端伸入阴道内的部分称为子宫颈阴道部;在阴道以上的部分,称子宫颈阴道上部。子宫颈为癌症好发部位。③子宫底与子宫颈之间的部分为子宫体。子宫颈阴道上部的上端与子宫体相连接的部分,稍狭细,称子宫峡。在非妊娠期,此部不明显,仅1cm长。在妊娠期,特别是在中期以后,子宫峡逐渐伸展变长,形成子宫下段。妊娠末期,此段可长达7—11cm,峡壁逐渐变薄,容积增大。子宫位于小骨盆的中央,在膀胱与直肠之间。两侧有输卵管和卵巢,下端接阴道。成年女子,整个子宫向前倾斜,子宫的长轴与阴道成向前开放的钝角(图1)。当人体直立时,子宫底

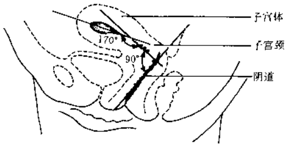


图1 子宫正常位置示意图

伏于膀胱上。子宫是活动性较大的器官,膀胱和直肠充盈的程度可影响其位置。子宫是肌性器官,伸展性较大。妊娠后,随着胎儿的发育,子宫体积可相应增大。胎儿娩出后,子宫平滑肌又能很快收缩,逐渐恢复。经产妇的子宫,除各径和内腔都增大外,重量可增加一倍。绝经期后,子宫萎缩变小,壁也变薄。

子宫正常的位置主要靠子宫阔韧带、子宫圆韧带、子宫主韧带、子宫骶韧带来维持(图2)。除上述韧带

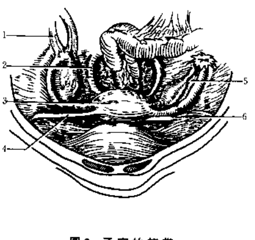


图2 子宫的韧带

1.卵巢悬韧带(漏斗韧带) 2.子宫骶韧带 3.子宫底
4.子宫圆韧带 5.子宫阔韧带 6.输卵管

外,盆底肌、阴道的托持和周围的结缔组织对固定子宫位置也很重要。如上述固定装置薄弱或损伤,可引起子宫位置异常或脱垂。脱垂时,子宫口即低于坐骨棘平面,严重者可脱出阴道外。子宫两侧的阔韧带的两层膜中包覆有输卵管、圆韧带、卵巢韧带;并有子宫动、静脉和输尿管伴行。后者在手术中要十分注意,输尿管在进入膀胱前有8—12cm长度的一段与子宫颈平行。这一解剖学毗邻关系在作全子宫切除术时需十分注意。

子宫颈伸入阴道,与阴道相交之线把它分为阴道上部和阴道部。阴道上部在盆腔内,整个子宫颈的前壁1/4和后壁1/2均在阴道内,属阴道部。这部下端为子宫颈外口呈圆形,经产妇有陈旧撕裂纹,故外口呈横缝状。子宫颈管腔呈梭形,腔面粘膜呈纵行皱襞结构,粘膜柔软。子宫颈外口为子宫颈管与子宫颈阴道部的相交处称移行带。

组织结构 子宫体和子宫底的壁很厚,它的结构组成从内向外为内膜、肌层和外膜。外膜为浆膜,由间皮和少量结缔组织组成。肌层较复杂,由内向外可分粘膜下层、血管层、血管上层及浆膜下层。肌纤维束排列方向不一,交错在内。内、外两层常为纵行肌,中间二层则主要由环行肌和斜行肌组成。血管层因含有许多较大的血管而得名。平时子宫肌纤维长约50μm,妊娠时显著肥大,可长达500μm,而且数目增多,可由间充质细胞分化形成肌细胞,在增生及变粗过程中不断合成收缩蛋白。分娩后肌纤维变小,部分肌纤维退变、自溶,增大的子宫又恢复原状。

子宫内膜详见“子宫内膜”条。子宫颈管内膜与宫体内膜相接连续。子宫颈管内膜起初同原始子宫管,为复层鳞形上皮。以后,子宫颈管之鳞形上皮经化生成为产生粘液的腺上皮,而在阴道部分表面则仍为鳞形上皮所覆盖。腺上皮与鳞形上皮相交之处为子宫颈外口。它以呈横环状切迹的狭部与子宫体相交界。此处肌肉发达形成括约肌,为子宫颈的内口,从子宫颈的内口起向远端平滑肌组织减少,子宫颈下半部富于弹性纤维。子宫颈阴道部粘膜上皮也是雌性激素的靶组织,雌激素使上皮细胞增生、成熟和脱落。孕激素可使上皮细胞发育停止,使其不能成熟。因此,妊娠时,由于孕激素分泌增加,子宫颈阴道部鳞形上皮中间层细胞增多,而无角化。在涂片中可见脱落细胞有舟形细胞,其细胞膜增厚称为妊娠细胞。

幼年女孩子宫颈内膜皱襞少而简单,青春期渐多,生育期尤其妊娠时子宫颈管内膜皱襞多而繁复,至老年绝经期后子宫颈内膜由于缺少雌激素而逐渐萎缩,子宫颈缩小,子宫颈管皱襞消失而平坦,腺体也小,鳞形上皮变薄。

血供和神经支配 子宫的血供来自髂内动脉的前支称子宫动脉。子宫动脉沿子宫侧壁向上行走分出无数小支供子宫体前后壁,该动脉到达子宫底时分输卵管支,并与卵巢动脉吻合。子宫动脉分支入子宫肌层

者为弓形动脉,在内膜基底层分出基底小动脉供该处内膜,部分分支走向内膜近腔面2/3处称螺旋动脉,供应该处内膜。月经周期中,螺旋动脉有变化,排卵后到月经前,螺旋动脉更多更盘曲。妊娠时,螺旋动脉有滋养细胞浸润,动脉下方管腔扩大为喇叭状,以保证足够的血量流人胎盘的绒毛间隙中。子宫的静脉回流,在子宫内膜经小静脉窦,肌层则经大静脉窦后合并为静脉,经子宫静脉回流入髂内静脉,并与卵巢静脉相连。妊娠后期卵巢静脉十分扩大,如有其他因素如淤血、炎症可促使卵巢静脉内血栓形成。

淋巴引流,根据子宫不同部位进人不同淋巴结。中下部与子宫颈淋巴管道、上部与输卵管、卵巢淋巴细管相通归人主动脉旁淋巴结;子宫底部淋巴引流随圆韧带至深部和浅部腹股沟淋巴结。子宫的神经由骨盆腹下神经丛支配。

常见病变 子宫为女性重要内分泌器官,为孕育胎儿发育场所。炎症、肿瘤均易发生,另外子宫发育不全或异常均能影响受孕而成不育症。

子宫内膜

子宫内膜(endometrium)是子宫腔面的粘膜,位于子宫肌层表面。青春期后,它对促性腺激素和雌性激素敏感而出现周期性变化,发生月经。它是受精卵着床的部位。

子宫内膜的组织结构 子宫内膜是由单层柱状上皮和含有子宫腺的固有层组成。上皮以分泌细胞为主,纤毛细胞较少。在雌激素影响下纤毛细胞增多,而孕激素可使纤毛细胞减少。固有层结缔组织细胞多,纤维以网状纤维为主,基质丰富。细胞呈梭形或以突起相联,称基质细胞(stroma cell),具有合成与分泌胶原蛋白的功能,并随子宫内膜的周期变化而增生。固有层内含有许多子宫腺及丰富的血管、淋巴管和神经。子宫腺为单管腺,开口于子宫腔,腺体末端近肌层处可有分支。上皮与子宫腔表层上皮相似,但纤毛细胞较少。育龄妇女子宫内膜可分为浅或功能层和深或基底层两层。内膜受卵巢激素影响产生周期性变化主要是在功能层,自青春期,此层发生周期脱落及出血。妊娠时功能层明显增厚以适应受精卵种植与发育。基底层较薄,此层紧贴肌层结构较致密,子宫腺的末端位于此层,在月经周期此层不脱落,子宫腺末端的上皮细胞及基质细胞具有增生及修复功能,是内膜再生的组织来源。子宫内膜的血管为子宫动脉的分支,分支深入肌层后发出许多垂直于子宫腔的小动脉称弓形动脉,每条放射状动脉在穿入内膜时分成基底动脉和螺旋动脉。基底动脉营养内膜基底层,它们不受激素的影响。螺旋动脉成螺旋状,穿入到功能层浅层,形成毛细血管网和血窦,然后汇入静脉。螺旋动脉对卵巢产生的激素极敏感,在月经周期中有明显的变化。妊娠时螺旋动脉下端扩大成喇叭状,与胎盘绒毛间隙相通,有利于物质交换。

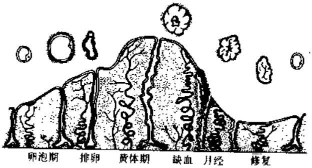
子宫内膜周期性变化 子宫内膜周期性变化分为三期。

(1) 增生期:相当于卵巢周期的卵泡前期或排卵前期。此期子宫内膜在卵巢分泌的E_2作用下迅速生长。增生期又可分为:①增生早期:约为月经周期第5—7d,内膜薄约1—2mm,腺体少,矮且直。子宫腺及表层上皮呈立方状或低柱状,细胞质分化较差,细胞器少,线粒体散在分布于胞质,核蛋白体多。内膜间质致密,基质细胞呈梭形,胞质少。②增生中期:为周期的第8—10d,内膜增厚。腺体增多、伸长并弯曲,上皮增生呈柱状,可见分裂相,高尔基体增大,粗面内质网丰富。内膜间质水肿,螺旋动脉增长。③增生晚期:约为周期第11—14d,内膜增厚达3mm。腺体继续增长并更弯曲。上皮呈高柱状,电镜下可见许多小的糖原斑块,在排卵前不久于核下聚成大斑块。胞内细胞器高度发育,功能活跃。此期开始时,雌激素(E)与孕激素(P)的水平均较低。

(2) 分泌期:在排卵以后,由于黄体分泌的P和E作用于子宫内膜,在前一期的基础上再逐步增厚至5—10mm。分泌期持续两周,可分为早、中、晚三期。分泌早期开始于排卵后第2d,为周期的第15d,维持3—4d。此期子宫内膜在P作用下子宫腺腔开始扩大。腺上皮细胞内糖原大量积聚于核下方,H-E染色切片中,因糖原被溶解呈现为核下空泡为特征。在周期第17—20d时,腺上皮细胞核仁内出现一种同心圆平行排列的小管结构,称核仁管道系统,它是由内核膜内陷形成。其功能可能是加速新的mRNA由核内输送到细胞质的通路,为合成新的蛋白质提供新的模板。核仁管道系统的形成和糖斑的沉积可能与周期中E和P浓度的特定平衡相关。接着进人分泌中期,在周期的19—23d黄体分泌的P和E渐渐达高峰。子宫腺腔扩大,腺上皮分泌活跃,胞质内含物以顶浆分泌方式大量排入腺腔内,分泌物中含有许多糖原,内膜固有层组织水肿明显,血管增加且扩大。在周期的第24—28d为分泌晚期,内膜增厚达5—10mm。腺体高度扩张及弯曲,腺上皮高低不一,腔而呈锯齿状,糖原散在,溶酶体和脂滴增多,细胞趋于退变。固有层的基质细胞在周期第4周分化形成两种细胞,大约1/2细胞体积增大变圆,胞质中含有许多糖原及脂滴,称前蜕膜细胞;另一部分细胞变小而圆,胞质中含有许多分泌颗粒,称内膜颗粒细胞,有分泌松弛素的功能。内膜水肿消失而变薄,螺旋动脉增生,盘曲更多。至分泌晚期最后2—3d,卵巢中黄体退变,E及P分泌减少,子宫内膜功能层出现白细胞浸润,腺体衰竭,转人月经期。倘若卵子受精,内膜将继续增厚为胚胎着床及发育提供优良微

环境。子宫腺的分泌物及基质细胞中的糖原将为胚泡的早期发育提供营养。若不受孕，黄体立即停止工作，P及E分泌明显下降，子宫内膜进入月经期。

（3）月经期：P及E的下降引起螺旋动脉收缩，内膜缺血而坏死，随后螺旋动脉又弛张，毛细血管急剧淤滞，间质水肿消失，子宫内膜厚度减少，内膜的这种变化使螺旋动脉的螺旋转数增多而引起淤血，重度淤滞使血管破裂，血液溢入结缔组织，功能层萎缩坏死的内膜小片状剥脱直达功能层深部，脱落的内膜与血液一起从阴道排出，即为月经。在月经停止前，基底层残留的子宫腺上皮分裂增殖，并铺于破溃的内膜表面，内膜修复即又进入增生期（见图）。如果受孕，则子宫内膜的变化转为妊娠期变化。



月经周期中子宫内膜变化模式图

子宫内膜与女性激素紊乱　卵巢功能，或下丘脑－垂体－卵巢轴功能失调时，女性激素分泌可以缺乏、减少或过多，或雌－孕激素的比例失调，皆能从宫体内膜的变化中反映出来。有以下几种变化：①雌激素分泌缺乏：见于卵巢功能衰竭，使子宫内膜表现为腺体小而少。基质细胞梭形而密，如同绝经后内膜萎缩，常闭经。又如卵泡发育不良时，雌激素分泌不足，月经量少，内膜如增生早期。②雌激素分泌过多：持续雌激素过高作用使内膜腺体增生过长。最常见的为腺囊型增生，内膜腺体呈囊性扩大，上皮增生成复层。多见于更年期和初潮女性，表现为闭经数月，继之为长时间多量经血。程度较重者腺体数量增多而集中，上皮增生并突起，称腺型增生过长。最重者为不典型增生过长，腺多而密，形不规则，腺上皮有不典型增生，此型与内膜腺癌关系密切，可作为癌前期变化。③孕激素分泌不足：见于黄体发育不足或过早退化，使月经周期中的黄体期缩短，内膜呈早期或轻度分泌。如黄体退化迟缓，经期内膜脱落时间或经期延长，在经期第五日后尚能见到有分泌反应的腺，称子宫内膜不规则脱落。这种内膜多见于产后或流产后月经恢复时。④雌－孕激素比例失调：是内膜受雌激素作用不足时受到孕激素刺激，使内膜腺体小而基质细胞大，如蜕膜样细胞的不同步表现，见于更年期或服用避孕药后。

上述女性激素分泌失调均能引起月经失调而影响受孕及生育。

另外，子宫内膜也是炎症及肿瘤好发部位。

阴道

阴道（vagina）是女性生殖管道的下端部分，是一肌性管道，从子宫颈下部延伸到外生殖器前庭。

阴道的胚胎发生　阴道是由一对中肾旁管的下段合并而产生。左右两侧中肾旁管的中段水平部分和下段垂直部分合并成为子宫阴道。合并部分的壁渐吸收至胚胎第3月末全部消失，中段部分成为子宫。合并中肾旁管之末端为盲端称米勒结节，它经过增生使其长度向尿生殖窦后壁方向增加。此时间内，也向外突出成为窦阴道球。增长的米勒结节与窦阴道球相连，贯通成腔便成为阴道。故阴道的上4/5来自中肾旁管尾端，下1/5来自窦阴道球。阴道的末端贴近尿生殖窦膜，膜中央部被吸收后成为处女膜，如吸收失败则成为无孔处女膜。至青春期后月经血潴留在阴道内，不能排出，因此有周期性痛经。退化的中肾旁管下端残留，常在阴道侧壁内找到微小管或纤维索状，有时可形成囊肿。

阴道的解剖　阴道的腔道长约7.5cm，平时中部上下壁相对靠在一起使腔呈"H"形。阴道的头端中央部分子宫颈阴道部分伸入，围绕子宫颈阴道部分的陷窝空间称穹窿，因此有左、右、前、后穹窿。后穹窿为直肠－阴道之间凹窝的腹腔所覆盖，在其下方阴道就在直肠前仅以薄层疏松结缔组织相隔。因此在妇科检查时常用直肠－阴道检查法来帮助诊断。但在阴道下端两者分开，间距增加，在这距离内充满肌组织、结缔组织和脂肪，该处称为会阴体。两侧穹窿正好在骨盆内两侧阔韧带底部之下，距子宫动脉与输尿管相交错之点约1cm。阴道前面有膀胱、子宫和尿道。阴道侧壁与肛提肌前部相关。阴道口侧壁由球海绵体、球海绵肌支持围绕，并起括约肌作用。

阴道的组织结构　阴道壁由粘膜、肌层和外膜组成。粘膜呈淡红色，形成许多横行皱襞，皱襞在阴道下部较密且高。妊娠时粘膜呈蓝紫色，这是由于盆腔充血所致。粘膜表面被覆为复层鳞状上皮与子宫颈阴道部粘膜上皮相似，分为基底层、中间层和表层。表层细胞含有透明角质颗粒，但角化不完全。阴道粘膜固有层很厚，浅层为致密结缔组织含有丰富的弹性纤维，深层为疏松结缔组织。粘膜下层中有致密静脉、淋巴管丛，阴道肌层由平滑肌束组成，分内环行和外纵行两层，尚有最内层为分化发育差的纵行肌。肌间结缔组织和外膜结缔组织中也含有丰富的弹性纤维。

阴道上皮周期变化　阴道上皮的形态随卵巢激素周期而变化。将阴道脱落细胞制成涂片，根据其中细胞的形态和类型，可获得有关卵巢激素水平的数据，判

断雌激素和孕激素及排卵时间，以及诊断卵巢内分泌功能紊乱所发生的疾病，其周期性变化可分为：①增生期：随着雌激素水平的增高，阴道上皮增生变厚，表层角化细胞增多。阴道涂片中角化前细胞减少，角化细胞逐日增多，约占涂片中细胞的15%—20%。②排卵期：细胞排列分散，角化细胞约占45%—75%。③分泌期：此期孕激素的作用明显，脱落的上皮细胞明显增多。在涂片中，中层细胞增多，白细胞也增多，角化细胞减少，约占20%—30%，到分泌晚期降至10%—20%。④月经期：涂片中有大量红细胞、白细胞、巨噬细胞、角化前细胞及成群的子宫内膜细胞。分娩期的上皮在孕激素刺激下，中间层增厚。由于阴道是经血流出的管道，又是性交的场所，再加上上皮的生长受激素的调节等，因此是炎症好发的部位。除一般炎症外，还是淋病发生的部位，且是性病的传播媒介。又如妇女绝经后，上皮因缺乏性激素作用而萎缩，细胞内糖原很少，阴道液呈碱性，有利细菌生长，以致发生老年性阴道炎。阴道也可发生肿瘤，但远较子宫和卵巢少见。

性周期

性周期（sexual cycle）在人类是指男、女个体在性腺发育成熟到性腺功能衰退期间，性腺及其附属器官出现的周期性变化。在男性，这种周期不明显，尽管成年男子中血中睾酮水平也呈现年节律或月节律的变化。而在女性，这种性周期特别明显，主要表现为卵巢有排卵前、排卵、排卵后的周期性变化，周而复始直到卵巢功能衰退。卵巢的周期性变化除了出现一定的排卵时期外，其内分泌功能也呈现周期性变化，对情绪、性生活、生殖、代谢等方面都有影响。它对子宫内膜及阴道上皮的周期性变化更具有意义，使成年妇女出现月经，卵巢的这种变化受大脑、下丘脑及垂体等控制，在受到紧张性刺激下，性周期会出现紊乱，切除腺垂体或卵巢，就不再出现性周期。

月经（menstruation）是子宫内膜脱落而致出血。它是女子性成熟标志之一。第一次出现月经称为初潮（menarche）。在青春期前，卵巢激素的分泌量虽然不大，但由于下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH）对卵巢激素反馈抑制作用的敏感性高，使神经元处于不十分活动状态，GnRH分泌甚少，使腺垂体FSH与LH分泌也相应处于低水平，卵巢功能也处于低水平。至青春期，下丘脑GnRH神经元发育成熟，对卵巢激素的负反馈作用的敏感性明显降低，GnRH的分泌增加，FSH和LH的分泌也相应增加。下丘脑－腺垂体－卵巢功能轴的活动基本成熟，卵巢出现周期性变化，子宫内膜也发生相应变化。如不怀孕，则子宫内膜出现周期性剥落，产生流血现象，血液、子宫内膜经阴道排出，即为月经。因为周而复始，故称月经周期（menstrual cycle）。如果怀孕，即进入妊娠期，不出现月经而闭经。月经周期按卵巢的功能状态常分为卵泡期、黄体期与月经期等阶段，卵巢与子宫出现相应的变化，均在下丘脑－腺垂体－卵巢功能轴控制下完成。

卵泡期 卵泡期（follicular phase）开始时血中雌激素（estrogen，E）与孕激素（progesterone，P）均处于低水平，对垂体FSH与LH的反馈抑制较弱，血中FSH表现逐渐增高的趋势，一二日后LH也增加。近来发现，卵泡中存在一种促FSH分泌的蛋白质，也可能对FSH的增加起一定的作用。FSH使颗粒细胞发育，分泌并产生芳香化酶，此酶通过弥散转运至颗粒细胞的雄激素——雄烯二酮转变为雌激素。增长的LH则使内膜细胞的胆固醇转变为雄烯二酮。排卵前一周左右，由于雌激素分泌增加，血中E浓度明显上升，同时血中FSH水平有所下降，E并不减少却反而持续增加，这是由于E的局部正反馈作用。至排卵前一日左右的时间，血中E浓度达到顶峰，又通过中枢性正反馈作用增强GnRH分泌，同时刺激FSH与LH的分泌，以LH的分泌增加更为明显，形成LH高峰（LH surge）。LH峰一方面促使卵母细胞恢复已中断的成熟分裂，而达到成熟；其次LH在孕激素的配合下增强卵泡壁溶解酶的活性；此外LH又使卵泡分泌前列腺素。综合上述三种作用，使卵泡壁破裂，发生排卵。在此期，子宫内膜由于E的作用发生内膜增厚、腺体增多等相应的变化。

黄体期 是指卵巢排卵以后，在LH的作用下，粒细胞黄体化，进入黄体期。此期LH使黄体细胞分泌大量P与E，血中P与E浓度明显升高。E属于第二次升高，E的增加，能增加黄体细胞上LH受体作用，故有利于LH促进P的合成，使P维持于较高水平。E和P浓度增加通过负反馈作用使GnRH释放减少，FSH与LH在血中浓度相应下降。这时子宫内膜因受P和E的刺激，特别是P的作用，发生相应的变化，内膜细胞体积增大，糖原含量增加，分泌腺由直变弯曲，分泌含糖蛋白的粘液，处于分泌期的子宫内膜为妊娠作好准备。

月经期 若未受孕，黄体即停止工作，P及E在血中浓度下降，使子宫内膜剥离，发生流血，即为月经。P及E的减少还同时引起前列腺素释放，特别是前列腺素$F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$），导致内膜血管痉挛，这很重要；同时，溶酶体膜稳定性也减小，释出蛋白水解酶，使子宫内膜细胞溶解、脱落、剥离而出血。E和P的分泌减少，使垂体的FSH与LH分泌增加，重复另一周期。

如怀孕，胎盘分泌绒毛膜促性腺激素可维持黄体功能，不再发生月经，即闭经。到45—50岁，由于卵巢萎缩，功能低落，E和P的分泌极少，月经不再出现，进入绝经期。育龄期妇女月经停止则称为闭经（amenorrhea），它可以是生理性的（如怀孕或过分精神紧张，或易

地生活等），也可以是病理性的。当下丘脑－腺垂体－卵巢轴之任何一个环节发生病变或由其他原因引起此轴发生功能紊乱，使促性腺激素、性激素分泌失调，均可引起月经周期失调或闭经，甚至会影响女性的行为、性格、情绪等。

男性激素

男性激素（male sex hormone）或称雄激素（androgens），是指能刺激男性生殖器官发育和第二性征出现的激素（如喉结节突出、有胡须、声调变粗及肌肉发达等），属于 C_{19} 类固醇的化合物，主要有睾酮（testosterone，T）、脱氧异雄酮、雄烯二酮及雄酮，四者活性之比为100∶16∶12∶10，故认为睾酮是真正的雄激素。男性血浆中的睾酮约95%是由睾丸分泌的；在女性，也有少量雄激素，大部分由肾上腺皮质、小量由卵巢分泌。

生物合成　睾酮主要由间质细胞合成。睾酮合成的反应过程与肾上腺皮质类似（见图，并见“肾上腺皮质激素”条）。从胆固醇开始，经孕烯醇酮而脱氢为孕酮，再由17α羟化酶催化生成17羟孕酮，由 C_{17-20} 裂解酶催化合成雄烯二酮，最后经17β脱氢而成睾酮，这是睾丸中合成雄激素的主要途径。此途径所需酶类的先天性缺陷如发生在17α羟化酶以前时，可累及睾丸及肾上腺皮质，同时出现男性化不足及肾上腺皮质功能减退；如果是 C_{17-20} 裂解酶缺乏，则仅影响雄性激素合成，临床上出现尿道下裂或隐睾症。

胆固醇
↓
孕烯醇酮————————→孕酮
↓　　　　　　　　　　↓17α羟化酶
17羟孕烯醇酮————————→17α羟孕酮
↓　　　　　　　　　　↓ C_{17-20} 裂解酶
脱氧表雄酮————————→雄烯二酮
↓　　　　　　　　　　↓17β脱氢酶
雄烯二醇————————→睾酮
　　　　　　　　　　↓5α还原酶
　　　　　　　　　　双氢睾酮

睾酮的生物合成

分泌　成年男性的睾丸每日分泌睾酮4—6mg，同时也分泌一些中间产物如17羟孕酮、脱氧异雄酮和雄烯二酮等，甚至还可以分泌50—100μg的双氢睾酮（DHT），在有些靶组织中（如前列腺）DHT的活性比睾酮更强，且该靶组织中存在的5α还原酶还可将睾酮还原为DHT，血中的DHT主要是睾酮在靶组织中还原形成的。正常成年男性血中睾酮为20±5.5nmol/L，50岁以后逐渐减少。女性血中睾酮仅2.1±0.8nmol/L，雄烯二酮则多于男性；青春期前男、女儿童也有睾酮，主要是脱氧异雄酮等在外周组织中转化而来的。

代谢与转运　在血液中的睾酮，97%—99%与血浆蛋白结合，其中38%的睾酮是与白蛋白结合，其他主要是与性激素结合蛋白（SHBG，又称睾酮结合球蛋白，TeBG）结合。TeBG是在肝内合成的。TeBG在雌激素、甲状腺素分泌增加时、甲状腺功能亢进及肝硬化时增加，而在外源性雄激素注入和生长激素分泌增加、巨人症、肥胖症以及甲状腺功能低下时，分泌减少。血液中游离型睾酮仅占1%—3%，但只有游离型才有生物学作用。睾酮可以被靶器官转化为其他代谢产物，也可在外周组织中被转化为雌激素。但主要是在肝脏中进行降解，使睾酮的A环被还原，并在17β－羟脱氢酶的作用下转变为17－酮类固醇，然后与葡萄糖醛酸或硫酸结合，再由尿中排出。尿中的17－酮类固醇有30%来自睾丸。故测定尿中17－酮类固醇可以了解雄激素的分泌和代谢情况。

睾酮的生物学作用　睾酮是生精过程中不可缺少的激素。生精过程中，在形成初级精母细胞之前可能不需要任何激素，但由初级精母细胞发育到次级精母细胞需要睾酮。由次级精母细胞形成精细胞以及进一步成为精子的过程，则需要有腺垂体分泌的促卵泡激素（FSH）和黄体生成素（LH）。精子成熟仍需要睾酮。LH是通过促进睾酮分泌而起作用。此外，LH也可作用于支持细胞，刺激精子释放入生精小管。睾酮的作用中重要的是刺激男性附属生殖器官的发育和第二性征的出现。临床上偶见单纯缺乏LH分泌的患者，它们的睾丸间质细胞发育差，完全不分泌睾酮，因此缺乏男性第二性征。在青春期，附属生殖器官对睾酮的刺激特别敏感，随着睾酮分泌量的增加而阴茎增长、勃起功能增强；同时阴囊增大，前列腺、精囊也开始发育；阴毛、腋毛、胡须开始出现，发型及胸毛的分布发生改变，声带变宽增长，声调由细变粗，汗腺和皮脂腺分泌增多，呈现男性体型。以上各种变化主要是睾酮或其还原产物DHT在靶细胞核中通过改变转录水平调节蛋白质的合成，促进男性生殖器官分化，同时促进DNA合成，使生殖器官及肌肉等敏感组织出现细胞增殖，RNA及蛋白质合成增强所致。由于合成代谢增强而有氮潴留，使骨骼及器官增重；此外，还能促进促红细胞生成素的生成，直接刺激骨髓中血细胞的生成。睾酮对于性欲与性行为的控制也有重要作用。切除双侧睾丸（阉割）后，性欲显著降低。男性生殖活动是持续性的，不表现周期性。

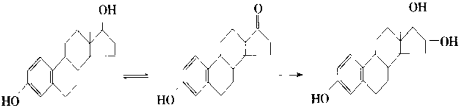
女性激素

女性激素（female sex hormone）也称雌性激素，包括雌激素（estrogen，E）和孕激素（progesterone，P），主要由卵巢分泌。他们对女性性器官的发育、副性征、性欲、

性行为、生长发育以及精神状态等方面都有重要的调节作用。

种类 主要有雌激素和孕激素。

雌激素 雌激素是促进女性生殖系统生长发育和维持生育能力的 C_{18}类固醇化合物。体内由腺体分泌的雌激素有雌二醇(E_2)、雌酮(E_1)及雌三醇。三者相对活性比为 100:10:3,故雌二醇应是卵巢分泌的真正雌激素,并与雌酮相互转变,维持平衡,雌三醇是它们的代谢产物。



雌二醇　　雌酮　　雌三醇

雌激素的结构式

孕激素 孕激素是保证受精卵着床和维持妊娠的 C_{21}类固醇,主要是孕酮,由颗粒黄体细胞分泌。实质上是各种类固醇激素合成的中间产物。

生物合成 卵巢能利用胆固醇合成雌性激素。胎盘不能独立产生甾体激素。应妊娠需要,它完全依赖于胎儿或母体获得甾体激素的前身物质,再加工制造雌激素与孕激素。机体主要的雌激素是雌二醇(E_2),它由睾酮转变而成。孕激素是许多甾体激素(雄激素、雌激素和肾上腺皮质激素)生物合成中的重要中间体。在卵巢内主要由黄体产生,天然的孕激素叫孕酮。雌激素的合成是在 FSH、LH 的共同作用下完成的;孕激素则在 FSH、LH 及 PRL 三种垂体激素的共同作用下完成的。

分泌、转运与代谢 妇女自青春期至绝经期间,在下丘脑－腺垂体－卵巢功能轴的控制下,雌性激素的分泌呈现周期性波动,是月经周期形成的基础。月经周期的不同时期,雌激素、孕激素的合成、分泌以及在血浆中的含量均有明显差别(见表)。卵巢中卵泡膜细胞分泌的 E_2 主要入血液;卵巢颗粒细胞分泌的 E_2 则主要保留于卵泡液中。血中的 E_2 约 25% 与血浆白蛋白结合,约 70% 与肝脏合成的性激素结合蛋白结合而转运,余则为游离型。当游离型 E_2 含量增多时,还可促进性激素结合球蛋白合成增多。血中睾酮增多时,则可抑制此种蛋白质与 E_2 的结合,从而使血浆中游离型 E_2 含量升高。

在血浆中,孕酮主要与运皮质素蛋白(CBG)结合而转运,其亲和力甚至大于皮质醇。此外,血浆孕酮还与 α_1 酸性糖蛋白结合而转运。

雌激素主要在肝脏降解。雌二醇脱氢而形成雌酮,其进一步羟化降解产物是雌三醇;但是也可在其组织如神经组织或胎盘中羟化,羟化可在雌激素的多个部位进行而产生多种形式的羟化产物,如 α－羟雌酮等。降解产物可与硫酸、葡糖醛酸、谷胱甘肽等结合,增强其水溶性,随尿排出;少量经胆汁排入肠腔而随粪排泄,部分还经肠道吸收,进行肠肝循环。

月经周期中雌性激素分泌情况

月经周期	激　素	生成率(mg/d)	分泌率(mg/d)	血浆浓度(pmol/L)
卵泡早期	E_2	0.08	0.07	37—330
	E_1	0.12	0.80	74—550
	P	0.6	0.20	0.6—7.4*
卵泡晚期	E_2	0.5—1.0	0.4—0.8	367—1 835
	E_1	0.3—0.6	0.25—0.5	277.5—554
	P	0.5—1.0	2.0	3.0*
黄体中期	E_2	0.25	0.25	184—881
	E_1	0.25	0.20	185
	P	25	24	20.7—102.4*

* nmol/L

妊娠时由于胎盘分泌雌激素逐步增加,尿中雌三醇增多。是由于胎儿提供的雄激素在胎盘中合成雌激素,故测定尿中雌三醇可反映胎儿在子宫内的情况,如先天性畸形、肾上腺皮质发育不全,尿中雌三醇均可减少。在此时期,胎盘分泌的孕酮也逐日升高,一般在妊娠 6 个月以前,其分泌量较雌激素增加为快,6 个月后,则相反。妊娠 3 个月时,如胎盘不能及时制造足够的孕酮以维持妊娠,则可导致流产。

孕酮也主要在肝中降解,主要使 C_3 及 C_{20}上两个酮基还原,故产物主要是孕二醇,可与葡糖醛酸结合后,经肾排出。妊娠期测定尿中孕二醇可反映胎盘生长及发育情况,分娩后很快下降。妊娠中毒症的子痫患者或先兆流产、死胎累及胎盘时,尿中孕二醇排出量减少。

生物学作用 有以下几方面。

雌激素 雌激素的生物学作用主要是维持和促进女性生殖器官和第二性征的发育,除此之外,它对中枢神经系统代谢也有明显的作用。

(1) 对生殖器官的作用:对于子宫,雌激素可引起

子宫内膜细胞内 RNA、蛋白质合成的增加，接着引起 DNA 合成的增加和细胞分裂加速，因而使细胞增生肥大。雌激素也促进子宫肌的增生，增加肌细胞内肌球蛋白和肌动蛋白的含量。在雌激素作用下子宫肌的膜电位增高，动作电位发放频率增加，子宫肌自发性收缩的幅度增加，对催产素的敏感性也增加。雌激素还能使子宫颈分泌大量清亮和稀薄的粘液，这种粘液有利于精子的穿透。对于阴道，雌激素使其上皮基层的分裂周期缩短，造成上皮细胞增生，糖原含量增加，粘膜增厚，出现皱折，并且使阴道表浅的上皮细胞角化。雌激素也促进大小阴唇的发育。对于输卵管，小剂量的雌激素可以增加大白鼠、兔输卵管的运动，促进卵子的运送。雌激素还能使乳腺导管增生。

(2) 对中枢神经系统的作用：雌激素作用于下丘脑前部的体温调节中枢，降低基础体温，因而排卵时一般基础体温达到最低点。此外，雌激素也作用于下丘脑的血管运动中枢。在绝经时由于雌激素的撤退，血管运动中枢不稳定，有些妇女可出现面部易潮红及夜汗，这些症状给予雌激素后可得到改善。此外，雌激素还对女性性欲、行为性格、人格等方面的精神性因素都有影响。

(3) 对代谢的作用：对于脂类代谢，雌激素减少血浆胆固醇，它可显著地增加 α 脂蛋白和减少 β 脂蛋白的含量，这可能是生育年龄妇女冠心病发病率较低的原因。此外，雌激素也影响体脂的分布，使皮下脂肪含量增加，尤以胸、髋、肩部更为明显，形成女性特有的体形。对于蛋白质代谢，虽然雌激素对蛋白质总的代谢无影响，但它影响肝细胞合成一些特殊的蛋白质的功能，例如它刺激纤维蛋白原、运皮质激素蛋白(CBG)、性激素结合球蛋白(SHBG)和甲状腺素结合球蛋白(TBG)等的合成。对水和盐的代谢，雌激素促进血管内的液体转移到组织间隙，使血容量减少，引起醛固酮分泌，促进肾小管水和钠的重吸收，即所谓经前期紧张症的水肿是与雌激素有关的。雌激素也作用于骨代谢，雌激素能促进骨质的生成，降低骨对内源性甲状旁腺素的反应性，抑制破骨细胞的活动，因而在青春期早期女孩生长较快。绝经后或切除卵巢后，由于缺乏雌激素使骨质吸收加速，从而造成骨质疏松，可引起脊柱压缩，出现老年性弯曲。

孕激素(P)　一般来说，孕激素的生物学作用往往是在雌激素作用的基础上才发挥其效应的。

(1) 对子宫的作用：P 使子宫内膜产生分泌期的变化，还使子宫不易兴奋，有利于受精卵着床和妊娠的维持。缺乏 P 时，有早期流产的危险，因而 P 在临床上被广泛地用于保胎。

(2) 对乳腺的作用：在 E 作用的基础上，P 使乳腺腺泡与导管发育，并在怀孕后为泌乳准备条件。

(3) 产热作用：P 使基础体温在排卵后升高 1℃左右，并在黄体期一直维持在此水平。由于体温在排卵前先有短暂的降低及排卵后升高这一明显的改变，故临床上把此作为确定排卵日期的标志之一。体温升高可能是 P 的代谢产物——原胆烷醇酮的作用。

(4) 对平滑肌作用：P 可使血管和消化道平滑肌松弛，可能是孕妇容易发生痔和便秘的一种原因。

P 与 E 量的比例在维持正常女性生殖功能中极为重要。其比例的突然变化将严重影响受精过程与受精卵的运送。有一种事后避孕药含有大量的 E，使胚泡过早地进入子宫，与子宫迎接胚泡的植入失去同步，从而降低受孕率，达到事后避孕效果。

分泌调节　女性卵巢分泌的雌性激素以及生卵、排卵过程都受到腺垂体所分泌的促性腺激素(GTH)调节，而 GTH 的分泌又受到下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GnRH)所调节。下丘脑、腺垂体、卵巢三者间形成功能轴。此轴又受到脑的其他部分控制。如大脑过分紧张可使卵巢功能失常，导致月经失调。此外，卵巢所分泌的雌性激素又影响下丘脑和腺垂体的分泌功能。

下丘脑–腺垂体–卵巢轴　卵巢的功能受下丘脑、腺垂体的调节。腺垂体分泌的促性腺激素有两种：促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)。FSH 对卵巢的作用是刺激卵泡的生长和发育，包括促进颗粒细胞的增生；促进卵泡液的分泌；促进内膜细胞的分泌，使卵泡及其内腔增大，并使整个卵巢增大。现已证明在颗粒细胞上存在 FSH 受体，FSH 与受体结合后，通过颗粒细胞而影响卵细胞。目前认为成熟的卵泡要在 FSH 与少量 LH 的共同作用才能分泌雌激素。已如前述卵巢的排卵需要有一个 LH 分泌高峰，此高峰是由于雌激素对中枢的正反馈作用，如事先用雌激素抗体处理动物，可抑制排卵前的 LH 高峰。排卵后形成的黄体分泌大量的孕激素和雌激素，使子宫内膜从增殖期进入分泌期，为受精卵着床作准备。

下丘脑对腺垂体分泌促性腺激素的调节　下丘脑分泌的 GnRH，调节 FSH 和 LH 的分泌。目前认为 GnRH 主要促进 LH 的分泌，对 FSH 分泌的作用小，故有人命名为 LHRH，但未能发现有促 FSH 分泌的 FSHRH，故一般仍名为 GnRH。GnRH 是一个十肽，主要促进 LH 的分泌，诱发排卵，可用以治疗不育症。然而临床观察发现，某些 GnRH 的高活性类似物，给正常育龄期妇女应用时，能抑制排卵甚至具有溶解黄体的作用而达到抗生育效应。

雌性激素对下丘脑、腺垂体的反馈调节　E 对下丘脑或腺垂体有正负两方面的反馈调节。早已证明，下丘脑、垂体与卵巢激素之间存在着负反馈关系。如注射 GTH 或腺垂体提取物可引起卵巢增生；而注射 E 则可引起卵巢萎缩或卵泡发育不好。妇女绝经后或切除双侧卵巢后，血中 GTH 水平高于正常。另一方面，

在性周期的一定阶段注射适量的 E 可以引起腺垂体分泌 LH 达高峰，继而诱发排卵，这是一种正反馈调节。E 对下丘脑、腺垂体的反馈作用是正是负既取决于 E 的剂量，还取决于机体处于性周期中的哪一个阶段。不同剂量，不同阶段，会产生不同反馈调节。下丘脑、腺垂体都已发现有 E_2 受体，如在卵泡早期连续投以微量 E_2，可以抑制后半期 LH 的升高以及排卵前的 LH 峰。在整个月经周期中，P 原则上均抑制 LH 的分泌，E 与 P 一起则能抑制 FSH 和 LH 的分泌。

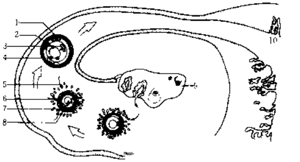
中枢神经系统对卵巢功能的调节　外环境的刺激可以通过中枢神经系统影响下丘脑分泌 GnRH，从而改变卵巢的活动。精神过度紧张、生活制度剧烈变动、疼痛及电休克治疗等，均可以造成月经周期紊乱。有证明脑内具有两个递质系统控制着腺垂体 GTH 的分泌：多巴胺神经递质系统可以促进 FSH 和 LH 的分泌，抑制生乳素的分泌，起着刺激排卵和性活动的作用；而 5-羟色胺神经系统则起着相反的作用，抑制排卵和性行为的作用。松果体也明显影响下丘脑-腺垂体-性腺功能轴的活动。此外，边缘系统、大脑皮质等部位在调节上述功能轴中均起着重要作用。

妊娠

妊娠(pregnant)指两性配子相遇而结合直到新个体自母体产出的过程。它包括受精、着床、妊娠维持、胚胎及胎儿发育成长等几个环节。胚胎及胎儿发育请参阅相关条目。

受精　受精是精子穿入卵子形成受精卵的过程。精子和卵子在适宜的时间可运送到输卵管壶腹与峡的连接处相遇(受精部位)。因此，卵子和精子的运行过程为受精的必要准备过程。卵子自卵巢排出后几分钟之内即被输卵管伞捕获，在管腔上皮细胞纤毛的摆动下进入壶腹，卵子是被输卵管的收缩及纤毛摆动而被动地运送的，大约在排卵后 30h 才能到达受精部位。在这里，卵子大约停滞 30h，等待受精。卵子在运送过程中，由于机械作用及输卵管腔液中碳酸氢盐的作用，使外围保护层中排列紧密的放射冠细胞开始松散，以利精子的穿过。精子射入阴道后，经过子宫颈、子宫腔和输卵管峡，才能抵达受精部位。在这一过程中，精子需要通过几道生理屏障，后者起到筛选精子的作用。每次射精所含的 1 亿—5 亿精子中，只有大约 200 个"最佳"精子才能到达目的地。第一个生理屏障是子宫颈，子宫颈内充满粘液，其中含有糖蛋白形成胶粒。胶粒在排卵前雌激素作用下沿子宫颈管平行排列，空隙较大，而且此时粘液稀薄，精子易通过。其他时间，胶粒在孕酮的作用下，排列成网，粘液稠密，几乎完全挡住精子通过。小剂量孕激素类避孕药也能起到这方面的作用。精子进入子宫内，要靠子宫的节律性收缩推动精子运行。子宫内的白细胞又是第二个屏障，它们吞噬死的及活力弱的精子，只有活力旺盛者才能被送到子宫与输卵管连接处，此处平滑肌的收缩也控制着精子的通过。精子进入输卵管后，由于此处上皮细胞的纤毛是逆方向摆动，因此只有位于管腔中央而能主动行进的精子才能最后抵达受精部位。精子进入卵子前一定要在子宫中或输卵管中停留几个小时后才能与卵子结合。研究表明，此时期精子可以获能(capacitation)。刚射出的精子由于与精液中的"去获能因子"结合，而没有受精能力，获能就是指去掉"去获能因子"。它是一种水解过程。在离体条件下，精子也可以获能，这为体外受精奠定了理论基础。

受精过程　受精过程包括顶体反应(reaction of acrosome)和卵母细胞的激活后与配子融合的过程。顶体反应指精子与卵子接触时激发反应，即精子顶体中酶的释放以水解卵子外围的层层保护而达到卵黄膜腔。在透明带还要对精子进行最后一次选择。透明带表面受体对精子进行特异性识别，以保持受精的种属特异性。精子只有与此受体结合后才能释放顶体酶。精子与卵膜接触后，激发卵母细胞产生两个反应：①卵母细胞释放其颗粒，后者与透明带反应，阻止其他精子穿过透明带，避免多精子受精。②卵母细胞完成第二次减数分裂，排出第二极体。精子进入卵黄膜腔后，先平行地靠在卵膜表面，顶体后部的膜与卵膜接触、胞浆沟通，直至精子卵膜完全融合(见图)。随后精子与卵



受精过程示意图

1.第二极体　2.雄性原核　3.两性原核融合
4.雌性原核　5.穿透卵丘(透明质酸酶)
6.穿透放射冠(穿透酶)　7.穿透透明带(顶体素)
8.穿透卵黄膜　9.卵巢　10.子宫

子的染色质松散，并分别由逐渐出现的核膜包裹，形成雄性原核和雌性原核。两性原核互相靠拢、接触、核膜融合，形成新个体的原始细胞，它的染色体是父体和母体染色体的总和，共 46 个，接着染色体浓缩，原核膜破裂，发生第一次卵裂，受精过程到此完成。凡是影响精子和卵子运送以及精子获能的因素都会影响受精过程，而且精子和卵子在女性生殖道内保持受精能力的时间都很有限，卵子只有 1d，精子一般也不超过两日。

只有在排卵前后的2—3d性交,才有较好的受精机会。近来很多人试图通过抑制顶体反应酶系,用透明带或精子表面抗原的抗体阻止透明带上受体与精子结合等方法去阻断受精,以达到避孕。

体外受精即精子在体外适宜的培养液中获能后,与自母体取出的成熟卵子在试管中受精,在受精卵发育到一定程度后再移入同步发育的母体(或她人)子宫中,使之发育成胎儿。现在人们还能将精子和体外受精的受精卵冷冻储存起来,在需要的时候进行体外受精和受精卵移植。

着床　着床(implantation)是胚泡通过与子宫内膜相互作用而植入于子宫壁的过程,也称植入。着床是个体早期发育阶段的一个重要转折点,胚泡从游离漂浮于母体生殖道中转变为与母体结合,为建立直接的血液联系打下基础,开始了胚胎发育。由于管壁平滑肌在雌激素作用下收缩使受精卵并不能马上进入输卵管峡,此时如果孕酮分泌增多抑制平滑肌收缩,受精卵才能随同流动的管壁液进入输卵管峡,经8—20h进入子宫腔,此时已变成桑椹胚子。细胞外液内雌、孕激素的比例是影响受精卵运送的重要因素,其次是交感神经的作用。排卵前后,α受体活性增强使输卵管收缩,随后β受体活性增强使输卵管舒张。胚泡进入子宫后,还要在子宫内游离漂浮4d左右,才开始着床。人胚泡着床的时间,大约在排卵后7—8d。在这段时间里,子宫进行积极的准备,发生一系列形态学和生物化学改变,以提供胚泡着床所必需的条件。其中最明显的改变是子宫内膜的蜕膜化,胚泡与子宫的发育必须同时到达特定成熟程度,称为两者的同步化,才能着床。子宫内膜蜕膜化是指子宫内膜的基质细胞转变成蜕膜细胞的过程;而胚泡在着床前先要脱去透明外壳,在一定的位置靠近子宫内膜定位,并进一步粘着固定。随即,滋养层细胞开始分泌蛋白酶,水解子宫内膜上皮细胞之间的连接物而形成缝隙,胚泡便逐渐挤过这个缝隙钻入内膜的基层中,胚泡再缓缓向内侵蚀直至破坏微血管的内皮细胞,与母体血液循环发生联系,着床过程即初步完成。蜕膜化与胚泡发育的同步,一方面需要母体黄体激素作用使子宫内膜转变成前蜕膜作为基础,另一方面需胚泡提供的信息引起母体进一步分泌黄体激素,导致前蜕膜变为蜕膜。两方面的因素必须同步才能着床。另外一方面,子宫还要允许接受胚泡的着床。它也包括两方面:①为胚泡提供良好的着床准备和环境。②对胚泡不发生排斥反应。这都需要母体与胚泡共同作用,相互影响才能实现。

妊娠的维持　在着床过程中,胚胎不断发出信息使母体识别妊娠,发生相应的变化,如黄体能继续存在,并分泌孕酮及雌激素;两周后,腺垂体促性腺激素停止刺激黄体,如无其他因素代替腺垂体作用,即有流产危险。此时,胚泡的部分滋养层细胞与母体细胞组成胎盘,分泌大量甾体与肽类激素能取代之,成为一个重要的内分泌器官,对维持妊娠起关键作用。

妊娠激素　胎盘分泌的激素有甾体激素与肽类激素。甾体类即为雌激素与孕激素(见"女性激素"条)。此处仅叙述肽类激素。

(1) 人绒毛膜促性腺激素:HCG是一种糖蛋白激素。在已知妊娠5—7d的母体血中即发现HCG的β亚基,提示胚泡在着床前便分泌HCG。HCG的生物活性与LH相似,因此可以认为它是维持母体黄体功能并使之转变为妊娠黄体的重要激素。HCG由α和β两个亚基组成,分子量约26 000。α亚基与FSH、LH和TSH基本相同,β亚基则不同是决定生物学特异作用的结构,HCG与LH的β亚基有许多相似之处,因此两者的生物活性和免疫活性也类似。HCG在早孕时分泌速率增长很快,约2d即增加一倍,在妊娠7—10周达高峰,随后下降,在第20周时降至较低值,一直持续到妊娠末,母血与尿中的HCG浓度也随之相应变化。在早孕期HCG刺激母体的黄体,使其变成妊娠黄体,持续分泌孕激素和雌激素,维持子宫内膜蜕膜化。妊娠黄体的寿命只有10周左右,以后便退化。此时HCG分泌正处于高峰期,此时胎盘分泌性甾体激素的功能已成熟,它逐渐替代了妊娠黄体的作用。现已证明HCG与性甾体激素都是合体滋养层细胞分泌的。这些细胞还有HCG受体,提示HCG对胎盘性甾体激素的分泌可能有"自我调节"作用,即所谓"自分泌"现象。HCG高峰很可能起到一个转换甾体激素来源的信号,即使主要由妊娠黄体分泌的性甾体激素转换成由卵巢分泌。对于男性胎儿,HCG可促其睾丸分泌睾酮,促进男性生殖器的发育。整个妊娠期间HCG的分泌不仅有量的改变,还有质的差异。妊娠头3个月里HCG的生物活性与免疫活性的比值最高,以后则明显降低。目前已有特异的HCG-β亚基抗体,可以利用它作一种免疫避孕的手段。

(2) 人绒毛膜生长素:人绒毛膜生长素(human chorionic somatomammotropin,HCS)也是由合体滋养层细胞分泌的一种含191个氨基酸残基的多肽,其中96%与人体生长素相同,因此具有生长素的作用,可调节母体与胎儿的三大营养物质代谢,并能使母体对胰岛素的敏感性下降,同时还抑制葡萄糖的利用,可使胎儿得到更多的葡萄糖,后者是胎儿的主要能量来源。所以HCS对胎儿的生长极为重要。妊娠第6周的母体血中可测出HCS,以后稳步增多,到第3个月时维持在高水平。HCS的分泌量与胎盘重量成正比,可作为监测胎盘功能的指标之一。HCS是体内分泌量最多的蛋白激素,妊娠晚期分泌量高尤为重要,可达1g/d。

(3) 人绒毛膜促甲状腺素:人绒毛膜促甲状腺素(human chorionic thyrotropin,HCT)是胎盘分泌的另一种糖蛋白激素,它的分子组成和生物学作用与垂体分泌

的 TSH 相似，可以刺激母体甲状腺素的分泌，加速母体的代谢过程。

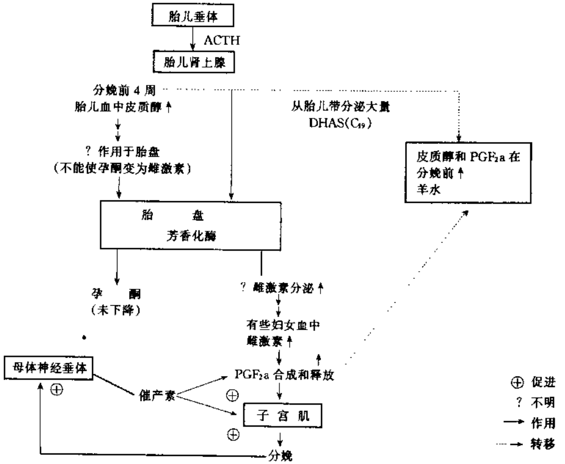
妊娠的维持及激素调节 胚泡着床后，自蜕膜中获得大量的营养物质，迅速发育生长，在10周以内主要由妊娠黄体分泌的孕酮和雌激素维持妊娠，以后则由胎盘分泌的性激素维持，妊娠黄体逐渐退化。故在妊娠12周后，切除卵巢(疾患)可不致流产。胎盘分泌的雌激素中，90%是雌三醇(E_3)，E_3 生物活性较低，但分泌的量大，其总活性可超过妊娠前30倍。胎盘合成雌激素是由胎儿肾上腺皮质带所供给的脱氢表雄酮(DHEA)开始。胎儿的肾上腺皮质带能自血液中摄取母体提供的胆固醇，合成 DHEA 后再分泌入血，DHEA 进入胎儿肝脏后被羟化及硫酸化，转变成 16α-羟 DHEAS，再经血液到胎盘。在胎盘，16α-羟 DHEAS 首先在硫酸酯酶作用下脱去硫酸根，成为 DHEA，再由芳香化酶系催化，转变成 E_3。也有一小部分 DHEA 在胎盘内合成雌酮。胎儿-胎盘-母体共同参与了雌激素的生成。孕妇尿中 E_3 的测定可以反映胎儿在子宫内的情况，若尿中 E_3 含量正常预示胎儿在子宫内完好；如果突然降低，则预示胎儿危险或有宫内死亡。妊娠期间的雌激素的作用是促进母体子宫、乳腺的生长，松弛骨盆的韧带，调节母体与胎儿的代谢。着床必需 E_2，妊娠维持必需 E_3。有人认为妊娠期的大量 E_3 占据了子宫肌 E_2 受体，而其本身 E_2 活性极弱，不足以对催产素产生允许作用，而保持了妊娠期子宫肌的安全。孕酮在胎盘中合成再分泌入血。它的主要作用是维持子宫内膜蜕膜化，为早期胚胎提供营养物质；减低子宫收缩性，保持子宫的安静；促进乳腺腺泡发育，为授乳作好准备。

分娩

分娩(parturition)是指成熟的胎儿自子宫产出体外的过程。人类妊娠期约265d(由末次月经第一天算起约280d)。

分娩过程 妊娠末期子宫肌兴奋性渐渐提高，最终导致强烈的有节律收缩，子宫颈变软而消失，子宫口开放，将胎儿娩出。

分娩机制 妊娠末期子宫兴奋性为何增加，确切原因尚未完全清楚，但至少是与激素及胎儿对子宫的机械牵拉两个因素有关。从几种哺乳动物的实验资料表明，妊娠期内，由于雌激素和孕激素的作用，子宫平滑肌仅有局部兴奋，无扩布性兴奋和收缩。妊娠后期，胎儿的肾上腺皮质功能特别旺盛，释放大量皮质醇经胎盘入母血，改变了雌激素与孕激素分泌量间的比例致孕酮分泌增多。这也促进子宫前列腺素 $F_2α$($PGF_2α$)



导致分娩的可能因素示意图

的合成与分泌增多,垂体也释放较多的催产素(OXT),OXT可使 Ca^{2+} 向子宫平滑细胞内转移,提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,而 $PGF_2\alpha$ 则刺激细胞内 Ca^{2+} 从储库释放,两者均使细胞内 Ca^{2+} 增加,此时子宫肌的局部兴奋电位达到动作电位阈值,从而形成锋电位,且能扩布到整个子宫肌。血中孕酮的增高也引起子宫强烈地阵发性收缩。胎儿的生长和羊水增多对子宫肌的牵拉加大,因此增强了子宫肌的收缩性。子宫颈的变软可能是 $PGF_2\alpha$ 的作用,这由于 $PGF_2\alpha$ 可使子宫颈氨基多糖增加,从而减少胶原纤维的聚集。胎儿对子宫颈部的刺激又可以引起子宫底部收缩,使胎儿前进,而对子宫颈进一步刺激所形成的一种正反馈使子宫底部更加强烈地收缩。另外,胎儿对子宫颈部的刺激可引起母体释放 OXT,也使子宫颈进一步收缩,同时也通过正反馈效应,使 OXT 分泌增加。因此,子宫的收缩一次比一次为强,直至胎儿完全娩出为止。最后,再将胎盘娩出,分娩过程结束(见图)。

分娩与骨盆 骨盆是由左、右髋骨、骶骨和尾骨构成的骨环,有保护盆腔内或下腹部的器官和传递重力的作用。骨盆入口、骨盆腔和骨盆出口在女性构成产道,为分娩时胎儿必经之路,故骨盆径线的大小对分娩过程甚为重要,如髂棘间径、骶耻外径、坐骨结节间和对角径等是孕妇产前检查的重要项目。骨盆的上部浅而宽大呈盆状,称为大骨盆;在其下方为小骨盆。小骨盆有两个口,其上口称骨盆入口,形状似心形;下口称出口,形不规则。在其后方为尾骨头,两侧有坐骨结节。上、下两口间为骨盆腔。

性分化

性分化(sex differentiation)是指原始生殖腺向男性分化或向女性分化的发育过程。一般发生在胚胎第7周后,遗传物质对性分化起重要作用。原始生殖腺根据不同性染色体核型向男性或女性生殖腺分化。性染色体核型为46XY者向男性生殖腺——睾丸分化;46XX则向女生殖腺——卵巢分化。一般认为Y染色体上具有分化为睾丸的遗传基因,使原始生殖腺的髓质形成睾丸;缺乏Y染色体而是XX染色体组型,则发育成卵巢。近年来有人主张有一种组织相容性抗原(H-Y抗原)的基因作用更为重要。H-Y抗原是雄性个体细胞表面所特有的一种抗原,它直接或间接控制着原始生殖腺分化为睾丸;如不存在H-Y抗原则分化为卵巢。遗传基因只决定第一性征,对第二性征的发育没有影响。

性逆转 性逆转是指男性外生殖器官在缺乏性激素或由于受体缺如等而向女性转化。外生殖器在没有雄激素作用时,自然地向女性方向发育。性器官向男性方向分化有赖于接受睾酮的特异性受体,否则就向女性方向分化。缺乏特异睾酮受体的XY型胚胎虽发育成为睾丸,并能合成睾酮,但生殖管道和外生殖器则为女性化的"半阴阳人",称为XY型女性畸变。男性胚胎尿生殖窦、尿生殖膨突和生殖结节分化为男性尿道、前列腺和生殖器官等,除了必需有睾酮受体外,还必需有5α-还原酶将睾酮转变为5α-双氢睾酮,才能起诱导分化作用。如缺乏此酶,则前列腺不能发育,外生殖器也自然地发育为女性型,结果也类似于上述的XY型女性畸变。

两性同体 又称两性畸形。这是指内、外生殖器和第二性征等在发生上表现不同程度的异常。往往为外生殖器官表现为女性,而其内生殖器官则为睾丸,或相反。此属于假两性畸形,初生儿往往有错报性别的现象。另外,有些胎儿在体内同时发育成卵巢和睾丸,或卵巢、睾丸混合体。这些人的外生殖器及第二性征往往为半男、半女状态,这种人称为真两性畸形。上述两种畸形都是性分化紊乱的结果。

乳腺

乳腺(mammary gland)是由皮肤发生而来能分泌乳汁的外分泌腺。

胚胎发生 乳腺发生于乳嵴。乳嵴为两条各起自腋部向下直达腹股沟的线,除在胸部外,余皆很快退化。到人胚第6周时,仅有一对点状突起,为未来乳腺的始基。如果退化不完全,可发生多余的乳腺,最多见于腋下,称为副乳腺,女阴部偶而可有乳腺组织,后者极为罕见。从胸部一对乳嵴下深处有15至20个上皮芽长出,分支为输乳管之外形,第8个月胚胎时上皮索发生管腔。乳嵴中央部之皮肤和结缔组织则成为乳头,此后不再演变直到出生。在母体激素影响下,新生儿不管男、女性,都可有乳汁分泌。以后,男性乳腺在出生后渐渐退化。

结构 女性乳腺到青春期在性激素的作用下,腺导管和脂肪组织显著增生,形成复管泡状腺,有15—25个叶,每叶有一条输乳管开口于乳头,在乳晕下输乳管扩大成输乳窦,与其相连的大导管分出许多小分支并在末端与腺泡相连。每叶乳腺又分成许多小叶,叶内为中等大的导管,叶间有致密结缔组织分隔。小叶由疏松粘液状结缔组织和多个末梢导管腺泡组织。腺叶周围有较多脂肪组织。输乳管、小叶间中等导管、小叶内末梢导管常称之为乳腺的导管部;腺泡则为分泌组织。乳腺小叶常可发生增生。乳腺也是肿瘤好发部位。乳腺结构受女性激素调控,可分为静止期、妊娠期和授乳期等时期。

静止期 成年妇女而未受孕期均为静止期。此期乳腺的腺组织稀少,腺腔甚小,脂肪组织和结缔组织丰富。腺泡和小导管的上皮细胞均为立方或低柱状,基

膜明显。在基膜和上皮细胞之间散布有肌上皮细胞，具有收缩功能。大导管从单层柱状上皮逐渐变为复层柱状。输乳管的上皮则是复层鳞状，与乳头的表皮相连续。月经期前，腺泡和小导管体积增大，腺泡腔变得较明显，并含有一些分泌物，因而在月经期乳腺稍胀大，月经期及月经后期又恢复原来状态。

妊娠期 妊娠时在生乳素、胎盘分泌的乳腺生长素以及高水平的雌激素和孕激素的共同作用下，乳腺充分发育，腺泡和导管发育完全。腺泡增生，小叶内腺泡密集，腺泡上皮为单层柱状，泡腔增大，结缔组织和脂肪组织则大为减少。通常腺泡和导管的增生主要在妊娠6个月内发生，以后增长缓慢，乳腺继续增大。在妊娠后期，腺泡细胞开始分泌，分泌物富含乳蛋白，是构成初乳的成分，真正的乳汁分泌要分娩后才开始。

授乳期 婴儿娩出后，血中雌激素和孕激素水平突然下降，使母体充分发育的乳腺开始分泌乳汁。授乳期乳腺小叶内，密集着进行分泌的腺泡及一些小叶内的导管。不同部分的腺泡有不同的形态，有些腺泡上皮细胞呈高柱状；有些则是低柱状；有些腺泡充满乳汁而扩大；有些则分泌很少。这表示腺泡的活动不是同步的，而是交替进行的。

自然断乳或用雌激素抑制乳汁分泌时，腺细胞停止分泌，贮留在腺泡腔及导管内的乳汁被吸收，腺组织逐渐恢复到妊娠开始时的状态。大部分腺泡退化，被巨噬细胞吞噬吸收，小叶变小，小叶间结缔组织增厚。在授乳期，或用药物中止哺乳时，由于腺泡腔内充满乳汁，或再辅以乳头被婴儿吸吮时损伤，细菌侵入，可引起乳腺炎，或乳汁潴留发展成乳腺囊肿。

老年时，卵巢萎缩，性激素分泌减少，可使乳腺退化，腺泡及部分导管均萎缩。

乳腺与乳汁分泌 乳腺的重要功能在分娩后能分泌乳汁哺育婴儿。乳汁的分泌和排出也均受体内激素调节。生乳素和雌激素对乳腺的发育起协同作用，然而对乳汁的分泌起对抗作用。生乳素促使乳汁分泌，婴儿吸吮乳头时能反射性地引起生乳素和催产素的分泌。生乳素分泌增加有利于乳汁的分泌，可能为下一次授乳时准备充足的乳汁，而催产素则能引起肌上皮收缩——射乳反射，有利于乳汁的排出，此均为典型的神经内分泌反射，此反射很容易建立条件反射。乳汁的分泌也受到大脑皮质活动的影响，情绪变化如过分紧张、悲哀、恐惧等心理状态均可能使乳汁分泌停止。

遗　传

遗传

生物体一切性状在子代和亲代之间获得不断传递的现象称为遗传(heredity),是生命现象的基本特征之一。

孟德尔遗传定律 对遗传的认识走向科学化道路应归功于现代遗传学的奠基人——孟德尔。他根据豌豆育种实验,于1866年发表了题为《植物杂交试验》的论文,揭示了生物遗传的规律,后被称为孟德尔遗传定律,其主要内容可概括为以下几点:①遗传性状是由遗传因子决定的,不发生相互混合,反映了遗传因子的相对独立性。②相对性状是由一对遗传因子控制的,其中一个来自父本的雄性生殖细胞,另一个来自母本的卵细胞,而受精后的合子则带有成双配对的遗传因子。③在生殖细胞发生过程中,成对的遗传因子出现分离,分别进入不同的生殖细胞,故每个生殖细胞只得到成对遗传因子中的一个,这就是所谓的分离定律;不成对的因子则彼此独立分配,由于雌雄配子的随机结合,因而在子代中可出现各种性状的不同组合,并按一定比例出现,这就是所谓的自由组合定律。④遗传因子有显性和隐性之分。当显性的遗传因子和隐性的遗传因子共存于一个植株时表现出显性性状,若两个因子都为显性时,也表现为显性性状;只有当两个因子都为隐性时,才表现为隐性性状。自此后的遗传学家,不仅进一步证实了孟德尔遗传定律的正确性及普遍意义,而且还进一步确立了一些基本概念。1909年丹麦学者Johannsen把孟德尔所称的遗传因子称为基因,并称生物体的某一性状为表现型(phenotype),而决定这一表现型的遗传组成称为基因型(genotype)。同年Bateson提出遗传学学科。一般认为,遗传学的发展经历了三个时期,即细胞遗传学、微生物遗传学和分子遗传学时期。

遗传与医学的关系 在遗传学形成和逐步发展的同时,以研究人类的形态结构、生理、生化、免疫、行为等各种性状遗传规律的人类遗传学以及探索人类遗传性疾病的发生机制、传递规律和诊断、防治方法的人类遗传学分支——医学遗传学也逐步形成,并得到迅速发展,使人类遗传现象与医学关系的研究进入新境地。

奠定近代人类遗传和医学关系的基础是Galton,他首先提出了优生学(eugenics)这一学科,并倡导应用双生子来研究遗传与环境的关系;1902年英国著名的内科医生Garrod在研究尿黑酸尿症时推测这类患者的体内缺少了一种使尿黑酸发生降解的物质,并提出了先天性代谢缺陷(inborn errors of metabolism)的概念,并认为尿黑酸尿症的发生也符合孟德尔遗传定律;1905年美国医生Farabee报道了人类的某些畸形(短指、趾)的遗传也符合孟德尔遗传定律;1908年德国数学家Hardy和医学家Weinberg发现了在随机婚配群体中的遗传平衡法则及其影响因素;1924年Bernstein通过人类ABO血型遗传的研究,提出了复等位基因学说,并揭示了血型遗传的规律;1949年曾两度获得诺贝尔奖的美国生物化学家Pauling在研究镰形红细胞贫血症时发现血红蛋白分子缺陷可能是致病的主要原因,并提出了分子病(molecular disease)这一概念;Cori(1952)和Ladu(1958)等先后发现糖原贮积症Ⅰ型是由于患者肝细胞中缺乏葡糖-6-磷酸脱氢酶所致,尿黑酸尿症是由于患者肝细胞中缺乏尿黑酸氧化酶所致,从而将先天性代谢缺陷与酶的缺陷联系了起来。1956年Tjio与Tevan等用人胚组织培养细胞观察人类细胞的染色体,确定其数目为46;1959年法国学者Lejeune首次发现染色体异常与Down综合征的关系,进而认为染色体异常可引起疾病。1959年Vogel和1962年Kalow先后提出药理遗传学的概念,从而为临床用药提供了理论基础。1967年Wiess和Green首次通过人、鼠体细胞融合的方法确定胸苷激酶基因位于人的第17号染色体上,使人类的基因定位工作在技术上取得了新的突破。

70年代以来,分子遗传技术的发展与应用,使人类遗传在医学领域中得到了迅速的发展;1978年Kan等证实DNA的限制性片段长度多态性(RFLP)可作为遗传病(镰形红细胞贫血)产前诊断的标记;1981年Anderson等完成了λ线粒体基因组全部核苷酸序列和遗传结构的分析;1982年Lilly跨国公司首次销售采用基因工程技术生产出来的人胰岛素,商品名为Humulin;同年Reddy等报道人膀胱癌细胞中的致癌基因因突变而被激活;1987年Heler Doms-Keller等人测定了分布在46条染色体上的400多个遗传标记间的相对位置,并绘制了第一幅人的基因组连续图谱。1987年Anderson向美国国立卫生研究院(NIH)重组DNA委员会提出了一个基因治疗的临床计划,得到了NIH的批准。目前在全世界范围内,一场开拓基因治疗的实验和临床研究正在轰轰烈烈地进行之中。

人类遗传在医学中的应用 主要有如下几方面:

(1) 生化遗传学:重点研究遗传物质的理化性质、蛋白质的生物合成及其代谢调控、基因突变机制以及由于基因突变所产生的代谢缺陷(即基因病)。近年来,由于分子遗传理论和技术的广泛应用,不仅使人们对人类正常及病理性状的遗传本质有了进一步认识,而且也为基因病的诊治打下一定基础。

(2) 细胞遗传学:将遗传的研究和细胞研究结合起来,主要从染色体的结构和行为来研究染色体病的遗传机制及其规律。随着分子生物学技术的不断引用,细胞遗传的研究对染色体的分子结构及其微小缺陷进行探索,可降低群体中染色体病的发生率。

(3) 免疫遗传学:主要研究抗原、抗体、补体及干

扰素等免疫活性物质的遗传控制，以及正常和异常免疫反应的遗传机制及遗传方式，从而为临床输血、器官移植和遗传性免疫缺陷病的处理提供理论基础。

(4) 遗传流行病学：应用群体遗传学的方法研究和分析遗传病在人群中的分布规律及特性，分析遗传因素和环境因素在疾病发生中的作用，为遗传病的群体监控和预防制定合适的政策和措施提供依据。

(5) 体细胞遗传学：指以体外培养的人类二倍体细胞为材料来研究DNA复制、基因突变和调控、肿瘤细胞形成机制等，从而为遗传病的诊断开辟新的途径(见"体细胞遗传"条)。

(6) 药物遗传学：研究遗传因素对人体药物反应的个体差异，从而为临床合理用药、减少不良反应、取得有效治疗效果提供依据。

(7) 辐射遗传学：研究电离辐射对人类遗传的效应及其规律，并对其遗传危险作出评估，以便采取防护措施，使人类免受辐射损害。

(8) 肿瘤遗传学：着重研究肿瘤的发生、发展的遗传原理。近年来，由于癌基因和抑癌基因的不断发现，使肿瘤遗传特性的研究得到了迅速的发展。

(9) 行为遗传学：研究遗传因子对人类行为的影响，从而逐步揭示人类行为的本质。

(10) 优生学：以遗传学理论为依据，研究并提出有效的社会措施，以降低人群中有害基因出现的频率，进而加以控制，并保持和增加优良基因频率，改善人类素质。

随着人类对遗传本质的认识逐步深入，必将在理论和实践上发挥其巨大的作用。在理论上，人们将进一步揭示人类遗传的本质，阐明人类基因的分子组成，逐步绘制出人类基因的核苷酸图谱，并进一步揭示基因的表达及其调控机制，为发展遗传工程，改造生物体本身创造条件。在实践上，通过遗传学的研究使人们从细胞和分子水平揭示疾病的本质，阐明其发生机制，从而从根本上找出疾病诊断和防治措施；通过遗传学新方法与新技术的不断完善和发展，将使疾病的诊断手段得到改进，如产前诊断，从而有效地防治某些先天性遗传病；通过基因工程的不断发展，对肿瘤等疾病开展基因治疗。总之，随着对遗传本质的认识逐步提高，人类必将从根本上在改造自己的同时，逐步战胜对人类造成危害的疾病。

基因

基因(gene)是带有特定遗传信息的DNA片段。它通过DNA的复制而复制，并保持其在世代间的稳定传递；它通过DNA转录为RNA并最终指导蛋白质的生物合成而决定着生物体的性状；在某些条件下，组成基因的分子构成或化学物质会发生突变，这为生物进化提供了丰富的材料，但在更多的情况下基因突变构成了人类遗传性疾病的发生基础之一。

基因的基本概念 基因原称遗传因子，后者是由孟德尔根据豌豆杂交试验而提出的。1909年，Johannsen把遗传因子改称为基因。每个基因都存在于一定的染色体上，并有其特定的位置，这个位置称为基因座。同源染色体上占据相同基因座的基因称为等位基因。就人的细胞而言，每一个基因座上都有两个等位基因，如果这两个等位基因是相同的，则将具有该基因的细胞或个体称为纯合体；如果两个等位基因不同，则被称为杂合体。每一细胞或个体的某一基因座上的基因组成称为基因型，而由基因型所决定的性状为表现型。基因在决定性状时有显隐之分，显性基因在其纯合或杂合状态下均能决定表型；而隐性基因只能在纯合状态下才能表达。有些基因在群体有两个以上的不同类型，这种等位基因称为复等位基因，但每个个体只能有其中的两个。正如摩尔根的研究所指出的那样，基因在染色体上是呈线性排列的，位于同一染色体上的基因构成一个连锁群，人类的基因分属于24个连锁群。单倍体或配子中所含有的全部基因称为基因组。虽然基因在染色体上的排列位置并不一定反映它们在生理功能上的特征和关系，但它们的排列也不完全是随机的。结构或功能相似的一系列基因往往集中在一起，构成基因家族，如人的珠蛋白基因主要有α、β、γ、δ、ε、ζ之分，其中α_1、α_2、ζ_1、ζ_2一起排列在第16号染色体上，β、γ、δ、ε一起排列在第11号染色体上。

基因的结构 基因的遗传信息蕴藏在DNA分子特定的核苷酸排列序列之中，这包括了三种类型：①编码蛋白质的基因：又称为结构基因。②不具翻译产物的基因：如rRNA基因、tRNA基因。③不具有转录功能的DNA片段：如启动区片段。

原核细胞的基因往往都是连续的，而真核细胞则不然，在真核细胞的基因序列中往往插入一些与编码蛋白质无关的序列，称为非编码序列，这样的基因经转录后所形成的RNA，必须经过加工剪接，去掉其中由非编码序列转录来的RNA序列，然后再形成成熟的RNA分子。因此，在基因结构中插入非编码序列而形成的割裂基因(split gene)就构成了绝大多数真核细胞基因结构的特点之一。

一般将真核细胞割裂基因中的非编码序列称为内含子，它虽然被转录，所形成的与之互补的RNA碱基序列可出现在各类新合成的RNA(即前体RNA)中，但在加工剪接后，这部分序列则被删去；被内含子隔开的基因编码序列称为外显子，它决定了成熟RNA的基本序列并直接参与蛋白质的生物合成。不同的基因其内含子和外显子的数目各不相同，例如卵清蛋白基因有7个内含子、8个外显子；珠蛋白β链基因由3个外显子和2个内含子组成；而不同生物细胞的相应基因的

内含子和外显子数目则往往相同,例如酵母菌、果绳、爪蟾和人细胞中的 rRNA 基因都是由 3 个外显子和 2 个内含子组成的,这表明在进化过程中,同一基因有着类似的起源。

结构基因 指编码蛋白质中氨基酸组成顺序的基因,其转录的终产物为 mRNA,真核细胞的结构基因除了由一定数量的内含子和外显子组成外,通常在基因的两侧(即最外侧 2 个外显子的外侧)还各含有一段非翻译区,它能被转录,转录后的序列还参与了成熟 mRNA的组成,但不能被翻译,在mRNA中起维持 mRNA 稳定性的作用。即在 mRNA 的成熟过程中,由非翻译区转录来的 5′端第一个核苷酸上连上帽状结构;在 3′端第一个核苷酸上加上多聚腺苷酸(poly A),故常把 DNA 上结构基因转录起始点称为加帽位点(cap site),而转录末端为 poly A 附加位点(poly A addition site)。除此之外,在基因的编码链上还有一些与结构基因转录有关的核苷酸序列或碱基序列,主要有:

(1) TATA 框:在许多基因转录起始点的上游(即 5′端上游约 26—30bp 处有一段 TATA 核苷酸保守序列。后者指在进化程度不同的生物中都存在的(或相似的)DNA 序列。这段 TATA 序列类似于原核细胞基因上的 Pribnow 框,故又称 TATA 框(TATA box)或 Hogness - Goldberg 框。这种结构已在许多结构基因上游中发现。在某些特定的细胞周期中表达的组蛋白基因以及在高度分化的组织细胞中表达的珠蛋白基因中都有所存在。一般认为,TATA 框存在于几乎所有具有高转录活性的基因上游,是整个基因转录的启动部分(也可称为启动子),参与了特定基因的高效转录。

(2) GC 富有区:并不是所有结构基因的上游都存在 TATA 框,例如次黄膘呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶的基因以及转录速度很慢的结构基因上游则不存在 TATA框,但已发现在这类基因转录起始点上游约 100—200bp 处,具有一段长约 20—50bp 的 GC 富有区(rich GC region),它与这类基因转录有关。

(3) 近启动子单元:除上述 TATA 框和 GC 富有区参与基因的转录起始外,真核细胞的基因转录还受到其他 DNA 序列的影响,在转录起始点上游约 60—120bp 处通常有 CCAAT 和 GGGCG 的保守序列(图 1),称为近启动子单元(promoter - proximal elements)。如果这一系列发生突变,则可使转录速度大大减慢;若人为地用酶将该区段切除,则有关基因几乎不能进行转录。目前认为近启动子单元并非基因转录所必需,但能控制转录速度。

(4) 增强子:另一能加速基因转录的 DNA 序列称为增强子(enhancer)。它的位置比较自由,它可以在转录起始点的上游,也可能在转录起始点的下游,甚至插在内含子中;此外,在不同的基因中,它的位置也有很大差异,某些蛋白质因子能与增强子结合。特定的蛋白质因子与远离转录起始点的增强子结合可使该区段的 DNA 形成有利于转录的环状结构,从而加快转录速度。

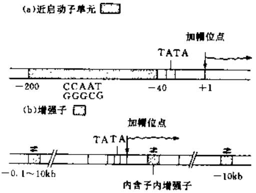


图 1 近启动子单元、增强子与结构基因的位置关系

rRNA 基因 编码前体 rRNA 的基因称为 rRNA 基因,也称为 rDNA。前已述及它由 3 个外显子和 2 个内含子组成。在不同种属间 rDNA 结构有一定的相似性。rDNA 的转录起始端为一转录间隔区,其后是为 18S rRNA 编码的外显子区,接着是第 1 个内含子以及为 5.8S RNA 编码的外显子区,再后为第 2 个内含子以及为 28S rRNA 编码的外显子区,最后为转录间隔区,所有这 7 个区共同构成 rDNA 的一个转录单位。在细胞内,这些转录单位依次呈串状排列,中间隔以非转录间隔区。除基因本身外,在转录起始点上游,约 150bp 左右处有一个能与特定蛋白质分子结合的区域,它参与启动 rDNA 的转录过程。

5S rRNA 基因 在几种 rRNA 分子中,唯有 5S rRNA是由核仁以外的 DNA 编码合成的。已证实,此种 5S rRNA 是由 121 个 bp 组成,无外显子与内含子之分,也就是说从 rDNA 转录形成的 5S rRNA 分子不需经过剪接加工,即为成熟的 5S rRNA。一般认为在 5S rRNA 转录起始点的下游约 47—96bp 间,有一段特定的碱基序列,能与特定的蛋白质因子(如 TFⅢA)结合,从而有利于 RNA 聚合酶的识别与转录的正确进行(图 2)。

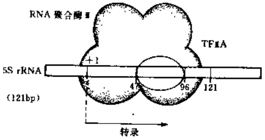


图 2 5S rRNA 与 RNA 聚合酶Ⅲ的结合

tRNA 基因 tRNA 是一种小分子量的 RNA 分子,

其中5′第10—20的碱基序列和5′端第50—60的碱基序列为高度保守区，它是tRNA基因即tDNA正确转录的重要保证。tDNA往往有内含子插入，如运送酪氨酸的tRNA（$tRNA^{Tyr}$）基因有2个外显子和1个内含子组成。因此转录形成的前体tRNA必须经过加工剪接才能形成成熟的tRNA。此外，tDNA上的保守系列（与tRNA上的保守系列相对应）正是某些蛋白质因子结合之处，促进RNA聚合酶与转录起始点的结合。

基因突变 基因在结构上是相对稳定的，但在某些物理性的（如电离辐射）、化学性的（如亚硝酸等）和生物性的（如某些病毒等）诱变剂作用下，基因会发生某些化学组成的改变，称为基因突变（mutation）。发生了突变的基因，称为突变基因。带有突变基因的细胞或个体为突变体（mutant）。突变可发生在体细胞的基因组，也可发生在生殖细胞的基因组。前者与肿瘤的形成有关，但不会遗传至下一代；后者则决定着基因病的发生，并按孟德尔遗传定律而代代相传。

根据基因发生突变后的稳定性，基因突变分为静态突变（static mutation）和动态突变（dynamic mutation）。

静态突变是突变基因在世代传递中能保持相对稳定的突变类型。包括①单个碱基的置换：即组成基因的某一碱基被另一碱基取代，使该密码子所含有的遗传信息发生改变，这种类型的突变并不影响整个可读框。因此，由该基因所决定的多肽链只带有一个异常的氨基酸残基。②碱基的插入和丢失：即在基因内部插入或丢失1个或更多个碱基，如果插入或丢失的是3个碱基或是3的倍数（n），则不会改变基因的可读框，只是在多肽链上增加或减少了一个或n个氨基酸残基，除此以外的插入或丢失都将导致移码突变，即插入或缺失以后的编码全部发生改变，所决定的产物则是一条与正常多肽链截然不同的多肽链。

动态突变是随着世代传递而不断累积的突变类型，目前多指三脱氧核苷酸重复扩增，随着世代的传递，这种重复数目（如CAG）不断增加，由此决定的疾病，随之发病年龄越来越早、病情愈加严重、病程逐渐缩短而死亡。

染色体

染色体（chromosome）原意为易被碱性染料染色的小体，存在于所有的有核细胞中，是遗传物质的携带者，它由DNA、RNA、组蛋白和非组蛋白分子等组成。在细胞周期的不同时相中，染色体可有不同的形态，以保证其功能的实现。在间期时，染色体呈去螺旋化的丝状结构，称为染色质，这使遗传信息在细胞中得以正常表达；到分裂期时，染色质高度螺旋化成为染色体，从而为遗传物质随细胞分裂而均等地分配至两个子细胞创造了必要的条件。由此可见，染色质和染色体在不同细胞周期中的互变，使细胞内遗传物质的传递与表达实现了统一。

染色体结构 其结构尚不清楚，但已有了不少假说。一般认为，染色体的基本结构是由许多核小体串联而成一条直径约11nm的纤维状结构；每个核小体又是由H_2A、H_2B、H_3、H_4各两个组蛋白分子组成的核心粒外围以1¾圈的DNA分子（约140碱基对）而形成的。许多个核小体再通过DNA连接部（约60bp，与上述DNA相连续）和组蛋白H_1分子相互串联呈串珠状。在此基础上，这些串珠状结构进一步折叠，每6个核小体围成一圈而形成直径为36nm的染色质纤维，这种结构可在电镜下予以观察。在细胞分裂的中期，上述染色质纤维可以由非组蛋白分子形成的支架为中心形成无数个含20万bp的环，并进一步螺旋化形成直径为0.6μm的染色单体。每条染色体由两条染色单体组成，在有丝分裂的丝裂期，两条染色单体分开分别进入两个子细胞中，开始新的细胞周期。

染色体与核型 每一种生物都有其特定的染色体组成，这种染色体组成称为核型。外周血淋巴细胞是研究人类核型最为简便的材料。此外，骨髓组织、培养的皮肤成纤维细胞、羊水细胞和胎盘滋养层细胞也是较常用的材料。这些材料经过一定的处理以及非显带或显带技术，能得到在显微镜下可以观察的核型（或称染色体象），从而可进行必要的分析。

染色体的形态特征 染色体的外部形态一般都是以细胞有丝分裂中期的染色体为标准，故这种染色体也称为中期染色体，其形态相对较为恒定（图1）。

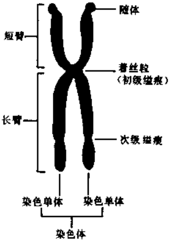


图1 染色体形态

（1）染色单体：每一中期染色体都由两条染色单体组成，通过一个着丝粒彼此连接，两条染色单体中各含有一条相同的DNA分子。

（2）着丝粒：两条染色单体相连处是染色体的狭窄处，染色较浅，称为着丝粒或初级缢痕。在中期，着丝粒处有纺锤丝附着，在后期着丝粒将两条染色单体

拉向细胞的两极。根据着丝粒的位置可以将其分为中央、亚中央和近端着丝粒三种类型。中央着丝粒的位置在其中央，由着丝粒划分的染色体的两个臂长度基本相等；亚中央着丝粒和近端着丝粒的着丝粒位置偏于染色体的一侧，因而两条臂的长度也不相等，故有长臂(q)和短臂(p)之分。

(3) 端粒：这是染色体末端的特化部位。它对于保持染色体结构的稳定性和防止染色体间的相互粘合中起重要作用。

(4) 次缢痕：也称副缢痕，是指除了着丝粒以外的染色体狭窄浅染区，通常是 rRNA 基因的所在位置，与核仁的形成有关，因此也称核仁形成区。

(5) 随体：为某些染色体顶端出现的圆球形小体，它通过次缢痕与染色体主体相连。

人的正常核型　根据国际上规定的描述系统和描述符号(见表)，核型的描述包括：染色体总数、性染色体组成和异常染色体的描述。例如正常男性的染色体包括 44 条常染色体、一条 X 染色体和一条 Y 染色体，男性核型则记作：46,XY；女性的核型则记作：46,XX。

国际上规定的核型描述符号

符号	表达意义	符号	表达意义
p	短臂	dic	双着丝粒
q	长臂	dup	重复
pter	短臂末端	i	等臂染色体
qter	长臂末端	ins	插入
cen	着丝粒	inv	倒位
h	异染色质多态性	r	环状染色体
		t	易位
del	缺失	mat	母源
der	染色体重排起源	pat	父源
		–	嵌合

在非显带标本上，根据染色体的大小和着丝粒的位置，分别把 22 对常染色体从大到小编为 1—22 号，并分成七组，两条性染色体则分别予以排列(图 2)。

A 组为 1—3 号大的中央着丝粒染色体，根据大小和着丝粒的位置彼此易于区分。

B 组为 4—5 号大的亚中央着丝粒染色体，彼此不易区分。

C 组为 6—12 号中等大小的亚中央着丝粒染色体，彼此不易区分，根据大小，X 染色体也被列入本组。

D 组为 13—15 号中等大小的带有随体的近端着丝粒染色体，彼此不易区分。

E 组包括了较短的第 16 号中央着丝粒染色体和第 17、18 号亚中央着丝粒染色体，相互易于区别。

F 组为 19—20 号小的中央着丝粒染色体，不易区分。

G 组包括 21、22 号两对，为短的带有随体的近端着丝粒染色体，Y 染色体也被列入此组，但无随体。

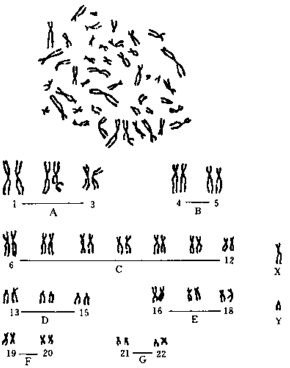


图 2　正常男性核型 46,XY

在非显带标本上一般不易区分每一条染色体，更谈不上识别染色体上的不同节段。70 年代前后陆续出现了染色体的显带研究，也就是用特殊的染色方法使染色体上显示明暗相间的带纹。显带技术分为两大类：一类是所产生的染色带分布在整个染色体上，如 Q 带、G 带等；另一类是只使染色体某些特定部位着色，如 C 带、N 带等。染色体显带技术不仅能有助于准确地识别非显带时不能识别的染色体，而且对某些染色体结构改变的确认也有重要作用。

1971 年巴黎会议确定了正常人体细胞的染色体带型模式图。每条染色体都以显著的形态特征(着丝粒、端粒及某些明确而稳定的带)作为界标，将其分成若干个区，每个区中都含有一定数量的深浅不同的带，区的命名是以着丝粒为起点，从着丝粒向两臂末端方向依次编为 1 区、2 区、3 区等。每个区内的带也从着丝粒向末端依次编为 1 带、2 带、3 带等。作界标的带作为该区的第 1 带。一个带如果由着丝粒一分为二，则看作两个带，每个带即为相应染色体臂的第 1 区第 1 带。

一个带的名称须有 4 个符号来表示：①染色体号数。②臂的符号。③区号。④带号。这些符号依次联写，如 1p36 表示第 1 号染色体短臂上的第 3 区第 6 带。如果此带中有若干亚带，则在带的后面加一小数点，然后写上亚带的编号，如 1p36.2 表示第 6 带中的第 2 个亚带。

应用显微流量分析法进行染色体分析是近年发展起来的染色体自动分析方法。其原理是让分离了的染色体(处于悬液中的荧光染色体)连续地通过一细小的

激光束来激发每个染色体发出的荧光，再用一光电倍增管来测量每个染色体所发出的光，并凭借 DNA 含量表达的光量和染色体的另一些特征将染色体分类（图3）。流量分析的显著优点是速度快，每分钟可分析 10 万条染色体，而且无需制备染色体标本。尽管还存在许多技术问题，但潜在的应用价值是很大的。

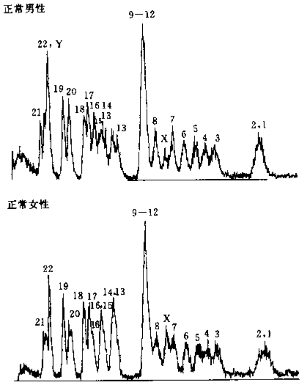


图 3　显微流量分析正常男、女性核型

染色体多态性　通过显微流量分析表明染色体的 DNA 组成有个体间的差异，而这种差异可具体表现在染色体的形态上，但不影响个体的正常生活，这种变异称为染色体多态性，按孟德尔遗传方式遗传。常见的染色体多态性包括：①Yq 的大小。②着丝粒异染区的长度。③随体等。

染色体畸变　在物理、化学和生物等环境因素作用下，细胞中的染色体可能发生数量和结构上的改变，称为染色体畸变。其中部分畸变可遗传至后代，并出现各种临床表现，成为染色体病。

染色体数目异常　人类正常体细胞为二倍体（2n＝46）。如果一个体细胞的染色体数目不等于 46，即属于数目异常。如果染色体数目整组地发生变化，即可形成三倍体或四倍体等。三倍体以上又称多倍体。三倍体常由双受精所形成，核型为 69，XXX 或 XXY。人的自然流产儿中有一部分就是由三倍体核型所造成。四倍体多由于有丝分裂过程失常所致，可见于恶性肿瘤细胞中。如果染色体的数目只有少数几条的增减，将形成非整倍体。多出的一条就构成某一号染色体的三体型，称为超二倍体；丢失一条则构成某一号染色体的单体型，称为亚二倍体。非整倍体一般是由于生殖细胞在减数分裂过程中，部分染色体出现不分离，产生了染色体数目异常的生殖细胞受精后即可成为非整倍体个体。所谓不分离是指在减数分裂中，同源染色体配对后未能分离，一起进入同一个生殖细胞中，使所形成的细胞中多了一条或少了一条染色体。

染色体结构异常　其基础是染色体的断裂，从而形成以下各种形式的畸变：

（1）缺失：这是由于断裂发生后，断片未能重接所造成，可包括末端缺失和中间缺失。

（2）倒位：一条染色体上发生两次断裂，中间的断片颠倒位置重接，即形成倒位。两个断裂点发生在同一臂内所形成的倒位为臂内倒位；两个断裂点分别发生在两个臂上所形成的倒位为臂间倒位。

（3）重复：一条染色体的断片接到另一条同源染色体上，而使后者发生重复。

（4）易位：一个染色体断片移至同一染色体的其他位置上或其他染色体上，这包括相互易位、整臂移位、着丝粒融合（罗伯逊易位）、串联易位和插入易位等。

常染色体遗传

常染色体遗传（autosomal inheritance）是指决定某种遗传特性的常染色体基因的遗传方式。它可分为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传两种。

常染色体显性遗传　决定一种性状或一种遗传疾病的基因位于常染色体上，其性质是显性的，那么这种性状或疾病的遗传方式称之为常染色体显性遗传。在遗传学中，基因可用符号表示，显性性状的基因用大写英文字母（如 *A*）表示，其等位隐性性状的基因用小写英文字母（如 *a*）表示。由于体细胞中的基因都成对地存在，所以一个个体的基因型不是 *AA*，或 *aa*，就是 *Aa*。基因型为 *AA* 或 *aa* 的个体称纯合体；基因型为 *Aa* 的个体称杂合体。在显性遗传病中，基因型为 *AA* 的个体由于纯合的致病基因的作用成为该病患者；基因型为 *aa* 的个体由于纯合的正常基因的作用，是无病的正常人；基因型为 *Aa* 的杂合体中，因有基因 *A* 的作用而成为患者。在杂合体中，基因 *A* 的作用得以表现称显性基因；基因 *a* 的作用被基因 *A* 所掩盖而得不到表现则称隐性基因。显性和隐性基因并非完全是基因本身的特性，而是基因型在一定遗传因素和环境因素作用下所造成的结果。

致病基因往往是从人类正常基因突变而来的，其突变频率很低，约在 10^{-6}。因此，对常染色体显性遗传病来说，大多数患者往往具有杂合的基因型 *Aa*，而具有纯合基因型 *AA* 的患者极少见。当杂合体的患者和正常人婚配后，子代在正常的环境中生长，将有 1/2

的个体是遗传病患者，1/2个体是正常人(图1)，也就是说，每生育一次，都有1/2的机会生出显性遗传病患儿。这一现象符合孟德尔的独立分配定律：杂合体 Aa 者，在形成生殖细胞过程中，一对基因分离，分别进入不同生殖细胞，结果形成含有基因 A 和基因 a 的两种不同、但数量相等的生殖细胞。纯合体 aa 的正常人，只形成一种含有基因 a 的生殖细胞。经过生殖细胞随机结合，将形成基因型为 Aa 和 aa 的两种数量相等的受精卵，将来分别发育为遗传病患者和正常人。

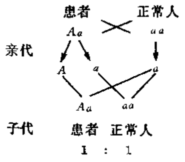


图1　杂合体患者与正常人婚配图解

在医学遗传学中，常用系谱分析法来判断某种遗传方式。所谓系谱是将调查某一家族成员所得的有关某种疾病或性状遗传情况的资料，按一定的格式绘制而成(图2)。系谱图一般是以先证者为线索，追踪家庭成员情况而绘制成的图解。先证者是该家系中第一个被发现的病例或具有某种性状者。根据绘制成的系谱图，可对这个家系进行回顾性分析，以便确定所发现的某一特定性状或疾病在这个家族中是否存在遗传因素及其可能的遗传方式。

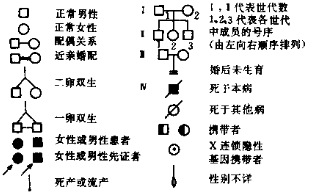


图2　系谱中常用的符号

常染色体显性遗传病系谱的特点：①患者双亲中常一方为患者，这是该系谱的重要特征。②患者同胞中，约有1/2机会发病，而且男女发病机会相等。③患者子女中，有1/2将会发病。④在连续几代中都有该病患者出现。⑤双亲无病时，子女一般不会发病，只有偶然产生新的突变才会导致意外情况的发生。常染色体显性遗传可分为完全显性、不完全显性、不规则显性和共显性几种不同的方式。

(1) 完全显性：常染色体完全显性是指杂合体(Aa)可以完全表现出与显性纯合子(AA)相同的性状。例如短指症就是一种常染色体完全显性的畸形。患者由于指骨(或趾骨)短小或缺少，致使手指(或足趾)变短。假设短指的基因为显性基因 B，正常指的基因为隐性基因 b，则短指症患者基因型是 BB 或 Bb。完全显性则指(BB)和(Bb)的表现型不能区分。实际上绝大多数短指症者基因型是 Bb，而不是 BB，因为只有父母都是短指症患者(Bb)才有可能生出 BB 型子女，这种婚配的机会毕竟是极少见的。

(2) 不完全显性：又称中间显性或半显性。这种遗传方式是指杂合体(Aa)的表型介于显性纯合体(AA)与隐性纯合体(aa)之间，而不是与纯合体显性者相同。人类对一种苯硫脲(PTC)化学物质的尝味能力就是不完全显性遗传的。纯合体尝味者(TT)能尝出1/75万浓度PTC溶液的苦味；纯合体味盲者(tt)则只能尝出大于1/2万浓度PTC溶液的苦味；杂合体尝味者(Tt)对PTC的尝味能力，则介于 TT 和 tt 之间，能尝出约1/5万左右浓度的PTC溶液的苦味。

对于常染色体不完全显性的遗传病来说，显性纯合体(AA)表现为重病型，隐性纯合体(aa)为正常，杂合体(Aa)则表现为轻病型。这就是说，在杂合体中，显性基因(A)和隐性基因(a)的作用都得到了相当程度的表现。

(3) 不规则显性：在这型遗传方式中，杂合体(Aa)在不同条件下，可形成各种不同的表现型。在某些遗传背景和某些环境因素影响下，表现为显性；在另一些情况下，则不表现出来，这样，在系谱分析中可以出现隔代遗传的现象，称为不规则显性。也就是说，当某一显性基因存在群体中某些个体时，并不是每个具有这一显性基因的个体都会表现出相应的性状或疾病，即有些带有显性基因的个体，本身并不表现显性性状，但是他们却可以出生具有该性状的后代。多指(趾)就属于这类遗传的疾病(图3)。

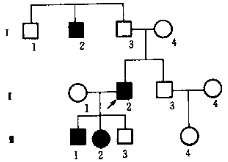


图3　一个多指(趾)症系谱

(4) 共显性：也称等显性，即指一对等位基因之间，没有显性与隐性的区别。在杂合体中，两种基因的作用都完全表现出来，但又不呈中间显性遗传。例如，人类红细胞的MN血型就是一个共显性的例子。MN血型的表现型有三种：M、N和MN型，它们分别由一对等位基因 L^M 和 L^N 所决定，位于第4号染色体上。M型的人基因型为 L^ML^M，其红细胞表面有M抗原；N型

的人基因型为 $L^N L^N$，其红细胞表面有 N 抗原；MN 型为 $L^M L^N$，由于 L^M 和 L^N 无显、隐性之分，因此 MN 型人的红细胞表面既有 M 抗原，又有 N 抗原。又如人类白细胞抗原(HLA)也是共显性遗传的，决定 HLA 特征的有数个基因座，都位于第 6 号染色体的短臂上，如 *HLA-A*、*B*、*C*、*DP*、*DR* 和 *DQ* 等。每个基因座都是由若干个基因构成的复等位基因。后者是指一个基因座上有 3 个以上的等位基因，但每一个个体只能具有其中的任何两个。以 *HLA-A* 基因座为例，就有 20 个等位基因，中国人以 A_2、A_9、A_{11}、A_{34}4 个等位基因最为常见。一个个体的基因如果是 A_9A_9 或 $A_{11}A_{11}$，他们都是纯合体，将分别只产生白细胞抗原 A_9 和 A_{11}；如果是杂合体(A_9A_{11})，就将同时产生白细胞抗原 A_9 和 A_{11}，这里纯合体白细胞抗原 A_9 或 A_{11} 比杂合体产量要高一倍。

常染色体隐性遗传 决定一种性状或一种疾病的基因位于常染色体，当这种基因作用是隐性的，即只在纯合体(*aa*)状态时才出现相应的性状或疾病，而在杂合体(*Aa*)状态时不表现出相应的表型，这种遗传方式称为常染色体隐性遗传。其特点是纯合体才出现相应的表型。在杂合体(*Aa*)状态时，由于有显性基因 *A* 存在，基因 *a* 的作用不能表现，所以杂合体外观上与正常人近似，但是却可将隐性基因 *a* 传予后代。这样的个体称为隐性基因携带者。常染色体隐性遗传的典型遗传方式(图 4)有如下特点：①与常染色体显性遗传一样，此性状的遗传与性别无关。②有此性状者双亲往往是该隐性基因的携带者，系谱中一般见不到连续两代遗传，有时在整个系谱中只有先证者独自有此性状。③近亲婚配时，子女出现隐性性状或遗传病的概率比普通随机婚配者为高。例如苯丙酮尿症就是一种常染色体隐性遗传的疾病，其基因位于第 12 号染色体上。患儿由于苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺乏活性，出生后进食苯丙氨酸含量高的饮食(如母乳或牛奶)即可诱发该病。图 5 是一个苯丙酮尿症的系谱，其中先证者 IV_2 的父母均无病，但肯定为携带者，他们是姨表兄妹；先证者有同胞一人，本病在本家系中不是连续出现的，以上几点符合常染色体隐性遗传系谱的特征。

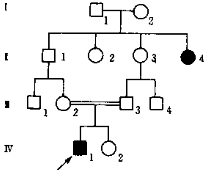


图 4 常染色体隐性遗传的典型系谱

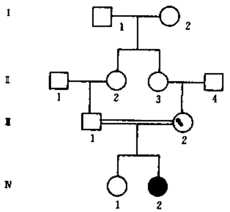


图 5 一个苯丙酮尿症的系谱

近亲婚配常使子代中发生常染色体隐性遗传性性状和遗传病的概率增高。所谓近亲婚配是指在 3—4 代之内有共同祖先的个体之间的婚配，由于他们之间可能从共同祖先传来某一基因，所以他们有基因相同的可能性较一般人要高得多。以表亲婚配来说，表兄妹之间的基因有 1/8 的可能性是相同的。一个人的某一基因有 1/2 的可能性来自父亲，另一个 1/2 可能性来自母亲，所以亲子之间的基因有 1/2 的可能性相同。一个人的某一基因有 1/2 来自父亲，他父亲的这个基因又有 1/2 的可能传给他的兄弟(或姐妹)，因此从父亲方面说，一个人的某一基因有 $1/2 \times 1/2 = 1/4$ 的可能性与他的兄弟(或姐妹)是相同的。同理，从母亲方面说，一个人的某一基因也有 1/4 的可能性与他的兄弟(或姐妹)是相同的。任何一个人必然同时从父母亲双方得到全部的基因，所以，总的来说，一个人的基因和他的同胞之间有 $1/4 + 1/4 = 1/2$ 的可能性是相同的。因此亲子、同胞之间的关系，称为一级亲属。以此类推，一个人与他的祖父母、外祖父母、叔伯、姑、姨、舅之间，其基因有 $1/2 \times 1/2 = 1/4$ 的可能是相同的，称为二级亲属；表兄妹之间的基因有 $1/4 \times 1/2 = 1/8$ 的可能是相同的，称三级亲属。由此，不难理解近亲婚配对常染色体隐性遗传病发生率的影响。例如一个人的叔父患先天聋哑，这个人如果与他的姑表妹结婚，所生子女中患先天聋哑的概率如图 6。II_5 为患者(mm)，II_2

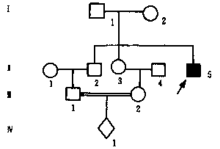


图 6 一个先天聋哑的系谱

各有 2/3 的几率为携带者(Mm)，III_1 和 III_2 分别为 II_2、II_3 的子女，所以各有 1/3 的几率为携带者，他们婚后出生先天聋哑患儿的概率为 $1/3 \times 1/3 \times 1/4 = 1/36$。

假如$Ⅲ_1$不和$Ⅱ_3$结婚，而和他的姨表妹结婚，所生子女中患先天聋哑的概率将是 1/3×1/8×1/4=1/96。假如$Ⅲ_1$进行非近亲结婚，则由于群体中先天聋哑隐性基因携带者为 1/30，婚后所生子女中患该病的概率将是 1/3×1/30×1/4=1/360，对比之下，不难理解为什么表亲婚配生出隐性遗传病患儿的概率比随机婚配为高的事实。

性连锁遗传

如果决定遗传性状或遗传疾病的基因位于性(X或Y)染色体上，这种遗传即称性连锁遗传(sex linked inheritance)。它又可分为X连锁隐性遗传、X连锁显性遗传、Y连锁遗传三种。由于男性性染色体的组成为X和Y，女性性染色体的组成为两个X，因此位于X和Y染色体上的基因的遗传方式各不相同。Y染色体上基因的遗传方式比较简单，已知的基因数量很少。而位于X染色体上的基因较多，而且与许多重要的遗传病有关，因此目前性连锁遗传主要指X连锁遗传。

X连锁显性遗传　某些遗传性状或遗传疾病的基因位于X染色体上，如果这些基因对其相应等位基因来说是显性的，则这种遗传方式称为X连锁显性遗传。由于男性只有一条X染色体，而其Y染色体上又没有相对应的基因，因此它只能有等位基因中的一个成员，故称为半合子。所以男性X染色体上只要有此显性基因以及女性两条X染色体中的任何一条带有此显性基因，即可表现出相应性状。由此可见，对X连锁显性性状来说，女性出现的可能性比男性约高一倍。

属于X连锁显性遗传的疾病不多，抗维生素D性佝偻病属于这种遗传方式。其发病是由于肾小管对磷的重吸收和小肠对磷、钙的吸收能力不健全，造成尿磷增加、血磷降低，影响患者的骨质钙化而引起佝偻病。

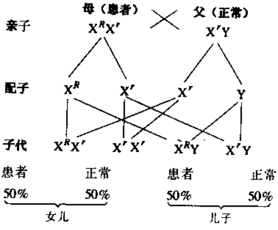


图1　女性抗维生素D性佝偻病患者与正常男性婚配图解

假设以R代表抗维生素D性佝偻病的致病基因，r代表相应的等位基因，那么基因型X^rX^r的女性为正常人；X^RX^R为纯合体患者；X^RX^r为杂合体患者。基因型X^rY为正常男性；X^RY为男性患者。女性杂合体患者(X^RX^r)与正常男性(X^rY)的婚配结果见图1，他们的女儿中有1/2的可能性是患者(X^RX^r)，有1/2的可能性是正常人(X^rX^r)。在儿子中也有1/2的可能性是患者(X^RY)，有1/2的可能性是正常人(X^rY)。

在X连锁遗传中，男性的致病基因只能从母亲传来，将来再传给其女儿。因为儿子的X染色体只能来自母亲，而父亲的X染色体只能传给女儿，这种现象称为交叉遗传。X连锁显性遗传的典型系谱如图2。该遗传方式的特点如下：①在人群中，女性有此性状者

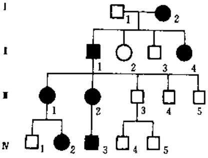


图2　X连锁显性遗传的典型系谱

或患者的人数比男性约多一倍。②有此性状或患者的双亲必有一方有此性状者或患者。③若父方是此性状者或患者，则传给其女儿，而其儿子都是无此性状或疾病的正常人。④若母方是有此性状者或患者，则子女中有1/2的可能性具有母亲同样性状或是患者。在X连锁显性遗传中，也常存在与常染色体显性遗传相似的不完全显性的情况，即纯合体女性患者和男性患者表现为重病人，而杂合体女性患者表现为轻病人。由于人群中出现纯合体女性患者的概率较低，因此绝大部分女性患者的症状都比男性为轻。

X连锁隐性遗传　某些性状或遗传疾病的基因位于X染色体上，并且此基因对其相应等位基因来说是隐性的，这种基因的传递方式称为X连锁隐性遗传。由于男性为半合子，因此有此基因即表现出相应性状，而对女性来说，纯合体(X^AX^A)正常人和杂合体(X^AX^a)则不表现此性状，只有隐性纯合体(X^aX^a)才会表现相应的性状。

人类的红绿色盲就是X连锁隐性遗传的实例。红绿色盲患者不能正确区别红色和绿色，这决定于X染色体上的两个紧密相邻的隐性致病基因：红色色盲基因和绿色色盲基因。这两个基因在X染色体上连锁在一起，所以一般都将两者综合考虑，总称红绿色盲。其发生率在男女性之间相差很大，在中国人中，男性的发生率约为7%，而女性仅为0.5%。假设b代表红绿色盲的致病基因，则B为相应的等位基因。对男

性来说，由于他是半合子，即 Y 染色体上并无相对应的基因，因此只要存在致病基因 b 即可表现出相应性状。而女性具有两条 X 染色体，当她只有一个致病基因 b 时，仅为携带者(X^BX^b)而不患病，只在隐性纯合体(X^bX^b)时才会出现红绿色盲，因此女性的发病率明显低于男性。若男性红绿色盲者(X^bY)与正常女性(X^BX^B)婚配，由于交叉遗传，男性的致病基因只能随 X 染色体传给女儿，不能传给儿子，所以儿子都是正常(X^BY)，而女儿都得到父亲的一个致病基因，结果都成携带者(X^BX^b)，如图 3。如果女性携带者(X^BX^b)与正常男性(X^BY)婚配，则子代中男性将有 1/2 患病(X^bY)，1/2 为正常(X^BY)；女性中 1/2 为携带者(X^BX^b)，1/2 为正常人(X^BX^B)。

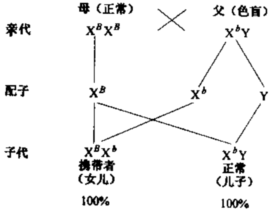


图 3　男性红绿色盲与正常女性婚配图解

X 连锁隐性遗传的遗传方式特点如下：①人群中男性有此性状者远较女性多，系谱中常只见到男性有此性状。②双亲均无此状，如果母亲是携带者，则儿子中有 1/2 的可能性出现此性状，女儿则有 1/2 为携带者。儿子的这种性状是从携带者母亲交叉遗传而来的。③如果男性有此性状，则他的兄弟、外祖父、舅父、姨表兄弟、外甥、外孙等也有可能出现这种性状。④如果女性有此性状，则其父亲也一定有此性状。

Y 连锁遗传　某一性状或遗传疾病的基因位于 Y 染色体上，并表现出相应性状，这种遗传方式称为 Y 连锁遗传。具有 Y 连锁基因者均为男性，这些基因将随 Y 染色体传递，即父传于子，再传于孙，女性个体不传递有关基因，也不会出现相应的遗传性状或遗传病，因此又称全男性遗传。

目前所知道的 Y 连锁的性状或遗传病的基因只有很少几种，如：X－Y 抗原基因、外耳道多毛症基因、睾丸决定因子基因等。外耳道多毛症是 Y 连锁遗传的一个实例。图 4 为一个外耳道多毛症的系谱。该系谱中祖孙三代全部男性均有此性状。到了青春期，其外耳道可长出 2—3cm 长的成丛黑色硬毛，常可伸出于耳孔之外。系谱中的女性及其子代均无此性状。

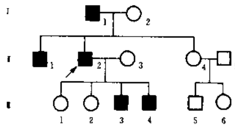


图 4　一个外耳道多毛症的系谱

多基因遗传

一些性状和遗传疾病是由许多对作用微小等显性基因的累加效应和环境因素共同作用所致，这种遗传方式称为多基因遗传(polygenic inheritance)，也称数量性状的遗传。

多基因遗传的特点　在单基因遗传的性状中，变异在一个群体中的分布是不连续的，故称质量性状。例如正常人(AA)苯丙氨酸羟化酶活性为 100%，苯丙酮尿症患者基因型(aa)的酶活性仅为正常人的 0%—5%，而杂合体(Aa)携带者的酶活性为正常人的 45%—50%。因为这是由致病隐性基因所决定的，故这些性状的变异常表现为"有"或"无"。多基因遗传的性状，与单基因遗传的性状不同，其变异在一个群体中的分布是连续的。例如人的身高，从高到矮是逐渐过渡的，随着人数增多，每两个人之间的差距就越小，甚至难以判断其高矮程度，因此这种变异是连续的。其中身高超过 190cm 或小于 150cm 的人均为少数，而大部分人均属中等身高。这说明人身高这一性状在群体中的不同个体之间只有量之差异。如果将众多人的身高，画成一分布曲线，就可得到呈正态分布的曲线。这一类连续变异的性状，不同个体之间没有质的差异，只有量的不同，故称之为数量性状。数量性状的遗传基础较质量性状要复杂得多。

易感性、易患性和发病阈值　在多基因遗传病中，若干作用微小，但有累加作用的致病基因可使个体具有易患病的遗传因素。这种遗传因素决定一个体患多基因病的危险性，即易感性。而一个体由遗传素质和环境条件共同作用决定患多基因病的危险性则称为易患性。在一个群体中，易患性有高有低，但多数人是在中等水平，即易患性的变异在人群中呈正态分布，大部分个体的易患性接近平均值。当一个体的易患性高于或超过一定水平，就可能患病，这种由易患性决定的多基因病的发病限度称为阈值，如图 1。由于阈值效应使连续分布的易患性分成两部分，即健康者和患者，使连续变异的数量性状在阈值部分起了质的变化。患者易患性平均值接近于正态分布曲线的右侧尾部。可认为阈值是易患性变异中的某一点，凡易患性超过此点

的个体都将患病。在一定环境条件下，阈值代表引起发病所需要的最低致病基因数量。

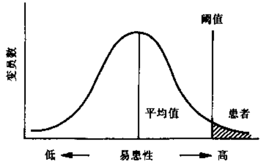


图1　群体易患性变异分布图

一个个体的易患性高低是无法测量的。但一个群体的易患性平均值，可从该群体的患病率作出估价。简单地说，如果群体中患病率高，说明该群体中引起该病的基因数量多，即该群体的易患性高，因此其平均值距离阈值就近；相反，群体中发病率低，则群体中致病基因量少，易患性低，其平均值距阈值就远。因此可以利用正态分布平均值与标准差的已知关系，由患病率估计群体的阈值与易患者平均值之间的距离，此即以正态分布的标准差作为衡量单位。已知正态分布曲线下的总面积为1(即100%)，可推算得到均数加减任何数量标准差的范围内，曲线和横线之间所占有面积占曲线下总面积的比例。

多基因遗传病的正态分布曲线下的面积为总人数，其易患性超过阈值的那部分面积为患者所占的百分数，也即患病率。

遗传度　在多基因遗传病中，遗传因素和环境因素都起重要的作用，其中遗传因素即致病基因在决定该疾病表现型中所起作用的大小称为遗传度或遗传力。遗传度一般用百分率(%)表示。一种多基因病，如果其易患性变异和发病全由遗传因素所决定，遗传度就是100%，这种情况是极少见的，一般遗传度在70%—80%，表明遗传因素在决定易患性变异和发病上有重要作用，而环境因素作用相对较小，即遗传度是高的。相反，遗传度在30%—40%就表明遗传因素作用相对较小，而环境因素在决定易患性变异和发病上有重要作用，即遗传度是低的。

多基因遗传病的发病危险估计及其特点　包括：

(1) 多基因病的发病危险与遗传度密切有关：从图2可以看出，群体易患性和患者一级亲属的易患性均呈正态分布，但是两者超过阈值而发病的部分，在数量上有所不同。患者一级亲属的患病率(斜线区)比群体患病率(横线区)要高得多(图2)。

假定易患性变异完全取决于遗传因素，即遗传度为100%，由于患者一级亲属的基因有1/2可能性与患者相同，所以其易患性平均值介于群体易患性平均值之间。然而，在遗传度为70%—80%的情况下，患者一级亲属易患性平均值将略向左移，而更为靠近群体易患性平均值，因而患病率必将比遗传度为100%者低。如果遗传度低于70%，患者一级亲属易患性平均值将更为左移，其患病率必将更为降低。

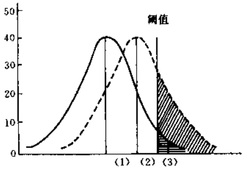


图2　易患性分布图

—— 群体易患性；…… 示患者一级亲属易患性；

(1)(2)(3)表示易患性高低

当多基因病的群体患病率为0.1%—1%，遗传度为70%—80%时，患者一级亲属的患病率(q_r)近于群体患病率(q_g)的开方，即 $q_r = \sqrt{q_g}$；当遗传度低于70%—80%时，患者一级亲属的患病率低于群体患病率的开方值；当遗传度高于70%—80%时，一级亲属患病率高于群体患病率的开方值。即在一些遗传度高的(70%—80%)多基因病中，患者同胞中的患病率为群体患病率的平方根。凡遗传度低于此者，患者同胞中的患病率也高于群体患病率的平方根。因此，有了群体患病率和遗传度，就可对患者一级亲属的患病率作出适当估计。

(2) 多基因病有家族聚集倾向：患者亲属患病率高于群体患病率，但亲属患病率随着与先证者的亲属关系级数递增而降低，并逐渐接近群体患病率。亲属的亲属级数和亲属系数的关系见下表。

亲属级数和亲属系数的关系

亲属级数		亲属系数
一级亲	指父母、同胞、子女	1/2
二级亲	指祖父母、外祖父母、叔、姑、舅、姨、侄子(女)、外甥(女)、孙子(女)、外孙(女)、同父异母同胞	1/4
三级亲	指曾祖父母、外曾祖父母、叔(舅)公、姑(姨)、曾孙(女)、外曾孙(女)、堂(表)兄弟姐妹	1/8

Galton首先发现数量性状在子代均存在回归现象。多基因病的易患性平均值也有这种回归现象。假定易患性变异完全取决于遗传因素，即遗传度为100%，一级亲属的易患性平均值将介于群体易患性平

均值和患者易患性平均值之间。同样地，二级亲属易患性平均值将介于一级亲属易患性平均值与群体易患性平均值之间的1/2处。而三级亲属者将介于二级亲属与群体易患性平均值之间。随着亲属级数递增(即亲属关系疏远)，其患病率也随之降低，且下降幅度逐渐增大。然而，在遗传度为70%—80%情况下，患者各级亲属易患性平均值将更靠近群体易患性平均值，亲属患病率相应降低。如遗传度更低，患者亲属的患病率当然更低。

(3) 家属中多基因病患者的成员越多，患病危险率也越高，即家庭中有两个患者比有一个患者的发病危险率增高。

(4) 多基因病患者病情越严重，亲属中患病危险率越高。

(5) 某些多基因病的发病存在性别差异，从而表明男女性别的发病阈值是不同的，因此，家系中出现发病阈值高的某一性别的患者时，再发风险率也较高，如先天性幽门狭窄。

(6) 近亲婚配子女罹患多基因病的机会高于非近亲婚配。这是由于他们有共同的祖先，其子代相同致病基因组合的可能性增大之故。

(7) 父母中有患病者，子女的发病危险增高。

(8) 患儿有正常同胞者，发病危险低于没有正常同胞者。在父系或母系亲属中曾有患者时，发病危险也就增高。

(9) 同卵双生患多基因病的一致性高于异卵双生者。

如上所述，鉴于多基因遗传病的传递符合数量遗传性状规律，故而呈现上述特点。且由于它不象单基因遗传病那样相对较容易地认识和较方便地推算其子代发病率，因此，估计亲属发病危险率必须根据上述特点及有关资料和数据才能作出。

体细胞遗传

体细胞遗传(somatic cell genetics)是以高等生物体细胞为研究对象，研究细胞基因的表达调控、基因分析和定位、基因转移和重组、基因突变以及染色体结构和复制等一些基本遗传学问题。它涉及细胞分化、酶的诱导、细胞与细胞间和细胞与病毒间的相互作用、肿瘤细胞起源、核质关系、细胞周期、X染色体失活等方面，是遗传学研究的一个分支。

体细胞培养 离体的真核细胞具有整套的基因组，是一个生命单位，在体外又可不受限制地生长。单克隆培养技术的建立，使具有不同遗传特性的细胞株发生融合，形成杂种细胞。将遗传物质引入培养细胞，突破了过去高等生物遗传分析必需通过有性生殖的研究方法，故目前体细胞培养是研究体细胞遗传必不可少的方法之一。除机体高度分化的细胞不易培养成功外，许多上皮细胞、间叶细胞、血管内皮细胞、外周血淋巴细胞等均已获得培养成功。现在一般常用于体细胞遗传的多取自皮肤的成纤维细胞，它们能够保持一些主要的遗传特性，又可在液氮中长期冷冻保存。此外还有外周血淋巴细胞、羊水细胞等。近来又建立了一些由EB病毒转化的、可无限增殖的永久性淋巴细胞系(成淋巴细胞系)。

因为与代谢功能有关的许多基因均可在离体的成纤维细胞和成淋巴细胞系获得表达，因此有可能由此来研究突变基因的生化效应及突变过程，例如某些异常酶的检测、某些遗传标记的变化等，后者也可作为产前诊断或临床早期诊断的指标。目前常用的有：①遗传性代谢疾病缺陷的检测：例如遗传性高胆固醇血症的代谢缺陷就是通过体细胞研究才发现是细胞膜上LDL受体缺少所致，这难以直接从对患者的研究中加以证实。②产前诊断：某些遗传性代谢病的一些酶并不分泌到羊水中，而羊水细胞数不足又难以检测该酶的活性，只有通过2—4周羊水细胞的培养，在获得足够细胞数后才能进行检测和诊断。③遗传互补：将两种不同来源的缺陷型细胞混合培养，如果两种不同的突变是在不同基因座(非等位基因)，则两者在功能上的缺陷可得到纠正，即称之为遗传互补或代谢协作；如果两种突变在同一基因座，则可造成缺少同一种基因产物而不能得到互补。应用这种方法可将两种粘多糖贮积症，即常染色体隐性遗传病Hurler综合征和X连锁隐性遗传病Hunter综合征通过成纤维细胞混合培养法而加以鉴别。其他一些遗传性缺陷，如着色性干皮症等也可采用此法而加以鉴定。

体细胞杂交 是体细胞遗传学研究的重要方法。培养中的体细胞具有相互融合的特性，即使不同种的细胞也可以融合。近年来通过采用灭活的仙台病毒、聚乙二醇(PEG)大大提高了体细胞融合率，促进了体细胞杂交工作的开展。目前已广泛应用于：

(1) 培养细胞突变型的建立：细胞杂交的亲本细胞往往采用突变细胞株，后者可以直接从有遗传缺陷的患者获得，或通过人工诱变获得。已经分离到的突变型主要有抗药性突变型、营养缺陷突变型、温度敏感突变型等，其中以前两者应用最为广泛。①抗药性突变型：细胞突变后对某一种药物抗性显著增加而形成的一种突变类型。在培养细胞抗药性突变型中应用最多的是用抗代谢剂6-巯基嘌呤(6-MP)或8-氮鸟嘌呤(8-AG)筛选次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)缺失细胞；用溴尿嘧啶筛选胸苷激酶缺失(TK^-)细胞。②营养缺陷突变型：由于结构基因突变，表现为合成低分子量代谢物(如氨基酸、嘌呤、嘧啶等)的能力发生变化，根据不同细胞对基本成分的依赖性，在含有不同化学成分的培养基中筛选出不同的营养缺

陷突变型。如不能产生脯氨酸的 Pro^- 突变型，培养基中必须含有脯氨酸才能生长。这些突变型的建立，可用于研究不同生化途径中的生物合成过程和代谢调节作用，也可作为体细胞遗传学分析中的遗传标记。

（2）杂种细胞的选择：当不同来源的细胞发生融合后，需将杂种细胞从双亲细胞中分离出来。早期的工作仅根据细胞的生长速度，即因为杂种细胞的生长速度超过了双亲细胞而加以选择分离。近年来，为某些特定目的，已形成了多种选择系统。如 HAT 选择系统，它利用遗传互补的原则，将带有选择标记的 $HGPRT^-$ 和 TK^- 为亲本细胞，混合培养在 HAT 选择培养基进行选择。凡能在该培养基上生长的细胞是经过融合后两个突变基因得到互补的杂种细胞。HAT 培养基成分包括次黄嘌呤(H)、氨基蝶呤(A)和胸腺嘧啶核苷(T)。在核酸代谢过程中有两条途径：一是从头合成途径，其中需要叶酸还原酶，而 HAT 培养基中的氨基蝶呤可阻断此酶，从而阻断了该途径；另一种是补救途径，则要求培养基中具有外源性嘌呤和嘧啶。利用嘌呤需要 HGPRT；利用嘧啶需要 TK。因此亲本细胞 $HGPRT^-$ 和 TK^- 在 HAT 培养基中，主要途径被 A 阻断，又不能利用外源性 H 和 T 而死亡，只有杂种细胞在获得遗传互补后，通过补救途径，利用 H、T 而获得生存。

分离杂种细胞也可以采用半选择系统，即只有一个亲本细胞带有选择标记，如小鼠 TK^- 细胞和人淋巴细胞杂交，在 HAT 培养基上存活的细胞，包括杂种细胞和未融合的人体细胞，后者可通过更换培养基而去除。有些不带选择标记的细胞可以通过细胞形态、特定的同工酶标记和染色体分析而与杂种细胞区分开来。

（3）杂种细胞的应用：杂种细胞可以生长成克隆，在体外长期培养，在人类和哺乳动物遗传学研究中有许多重要用途，如显性和隐性作用的测定；相同或不同表型突变型之间遗传互补群的鉴定；基因表达调控机制的研究；制备杂交瘤生产单克隆抗体等。对于人类遗传学最具贡献的是在基因定位研究中的应用(见“人类基因定位”条)。

基因转移　将哺乳类或人体的基因(DNA)转移给受体细胞是体细胞遗传学、分子遗传学和基因工程研究中不可缺少的手段。通过基因转移可建立体外检测系统，进行以下几方面的研究工作：①基因工作的分子细节。②基因治疗。③改良和创造动植物品种。④基因的精确定位。⑤人类和哺乳类基因组分子结构及其进化的研究等。基因转移的方法有多种：

（1）病毒介导的基因转移：常用的有反转录病毒，因为它具有已知的基因组序列，宿主范围广泛，且能高效地感染宿主细胞等优点。但仍存在着不够安全、不能控制外源基因整合到染色体预定位点等缺点。

（2）DNA 和染色体介导的基因转移：分离有丝分裂中期染色体或直接将提纯的 DNA 通过细胞的吞噬作用，引入受体细胞。DNA 转移的优点是能引入高纯度和特性明确的基因序列；染色体介导的转移可以在亚染色体水平上转移一部分遗传物质(小片段染色体)。但是转入受体细胞的效率很低，约百万分之一，且被摄入的 DNA 量也很低，大部分被降解。转化基因整合往往不稳定，即使少数是稳定的也往往是随机的，且不表达。

（3）膜融合法：利用膜融合进行基因转移的方法很多。细胞融合就是两个完整基因的合并，即是整个基因的转移。经细胞松弛素 B 处理细胞，然后高速离心，可获得核膜内只含有单个或几条染色体的微细胞。通过细胞融合使微细胞中的染色体转移给受体细胞。也可将 DNA 或染色体包在用磷脂等组成的脂质体中，通过细胞的吞噬作用或与受体细胞膜融合而转移。

（4）显微注射法：利用显微注射仪注射微量 DNA 到受体细胞中进行基因转移是近年来被应用的一种物理方法。Gordor 等人首次证实，将 DNA 注射到刚受精的小鼠卵细胞，然后再放入假妊娠的雌鼠输卵管中，在该卵发育成小鼠后，该鼠的每个细胞都带有外源性 DNA，且能传递给后代。然而本法技术难度大，成功率低，易因手术而致细胞死亡，而且还存在着整合位置与表达等问题。

总之，基因转移是体细胞遗传学研究中一项重大技术，近年来发展迅速，不断完善，将对人类基因的深入研究和人类疾病的基因治疗产生重大影响。

基因定位

基因定位(gene mapping)是标定基因在染色体上位置的确定，再把每一条染色体上已发现的基因位点绘制成基因图。人类基因定位是近年来遗传学进展最快的领域之一。

人类基因定位及基因图的绘制工作近年来所以发展得如此迅速，一方面是由于其意义之重要，吸引了众多研究工作者的参加；另一方面应归功于方法学上的进步。体细胞遗传学的建立和 DNA 重组技术的应用，使基因定位的数量、精确度和效率大大提高，促使定位工作的飞速发展。

基因定位的方法　有以下几种：

家系连锁分析法　即制定基因连锁图，这是早期在实验动物中采用的经典遗传分析方法。按系谱，鉴定动植物基因组中的连锁群。通过不同性状间的杂交，测得重组频率，再按频率的大小，确定基因之间的连锁距离。

家系调查是连锁分析的基础，但由于人类世代时间长，家庭成员少，婚配无法控制等限制，要获得理想的家系有困难，使基因定位工作进展缓慢。只有一些明显的性连锁性状，如色盲基因等，可定位于 X 染色体上。

经典的连锁分析法与新技术的结合，采用Lod记分法进行连锁分析是基因定位的一大进展，即采用不同家系资料进行统计分析的一种方法，测定重组频率来确定两个基因间连锁的可能性。例如脂酶D已定位于13号染色体上，Lod记分法确定它与Wilson病连锁，因此把Wilson病的致病基因定位于13号染色体上。

细胞遗传学方法 60年代末期，人类细胞遗传学的建立和应用，将某一表型特征与某一可识别的染色体联系。第一个采用这方法定位的是将Duffy血型定位于1号染色体。此后，将*HLA*定位于6号染色体，α珠蛋白基因定位于16号染色体，但定位效率仍很低。

体细胞遗传学方法——制定细胞遗传图或物理图 本方法的建立和应用使人体基因定位获得了重大突破。用体细胞杂交细胞进行基因定位和区域定位，将基因的位点定在染色体的具体区或带上，大大加速了基因的细胞遗传图的绘制工作。

(1) 人-鼠杂种细胞中人体染色体优先丢失：1967年Weiss和Green第一次意外地发现人体细胞和啮齿类细胞融合形成的杂种细胞中，人体染色体有优先丢失的现象。将小鼠的胸苷激酶缺失(TK^-)细胞株和人的正常二倍体细胞融合，在HAT选择培养基中获得了只留下一条人的17号染色体的杂种克隆。由于这些杂种细胞之存活乃是依赖于培养基内有TK存在，由此推断编码TK的基因位于17号染色体，这是第一个应用杂种细胞定位的基因。

(2)杂种细胞中特定人类染色体的鉴定：鉴定人-鼠杂种细胞内24条人类不同染色体的常用方法有：染色体和同工酶分析，此外也可用免疫学分析、特定DNA标记等方法。

(3) 染色体定位：如果证明某一基因与已经定位的某一同工酶标记是同线(共分离)，或与某一染色体共同行动的，就可将这一基因定位于此染色体上。常用的方法有①克隆嵌板法：即建立包括人类24条染色体在内的一整套杂种细胞，其中每个杂种细胞含有一组人类染色体。通过细胞遗传学和同工酶分析，不同杂种克隆中所含的人体染色体与特定基因产物之间的关系，将某一基因定位于某一染色体。②构建只含有一条人类染色体的杂种细胞株：应用选择培养基的不断筛选，可以得到只含有一条人类染色体的杂种细胞株。建立了一整套包括24条人类染色体的杂种细胞株，则具有了更高定位效能的克隆嵌板。

(4) 区域定位：在确定了某一基因在某一染色体的位置之后，将进一步确定该基因的精确位置。某一基因较为精确的位置称之为最小重叠区(SRO)。区域定位的方法有：①基因剂量效应法：利用具有某一特定染色体片段缺失或重复的患者或培养细胞内所观察到的基因剂量效应进行定位。如发现一名2号染色体短臂缺失患者的红细胞酸性磷酸酶(ACP-1)活性明显降低；又一名2号染色体三体患者，其ACP-1活性增加，因此把*ACP-1*基因定位于2p。②染色体易位定位法：利用染色体易位的亲本细胞而得到的具有此易位染色体的杂种细胞，该细胞不保留相应的正常染色体，被检基因产物的存在与否便可确定该基因是否位于易位片段。③染色体缺失定位法：以上两种方法都需要获得患者的异常细胞，应用上受到了限制。如果用染色体断裂剂处理含单条人染色体的杂种细胞，构建一套人类不同位置上发生染色体断裂的各种缺失的杂种克隆，则可快速而又系统地对人体各个染色体上不同区域的基因进行定位。

重组DNA技术 通过分子杂交方法，直接在染色体水平上进行基因定位，而不必依赖培养细胞内基因产物的检测。分析的对象不是基因产物，而是DNA本身，这对一些不在人体亲本细胞中表达的基因定位更有其优点。

(1) 克隆基因定位：采用高度专一性的克隆基因的cDNA探针与杂种细胞中的人、鼠DNA进行分子杂交，选择合适的限制性内切酶切割DNA片段，再与cDNA探针杂交，它们各自产生的酶切带型大小应是不同的。例如以人体清蛋白基因cDNA为探针，*Hin*dⅢ酶切人体亲本细胞、CHO细胞和杂种细胞，人体细胞的带型为6.8kb，CHO细胞为3.5kb。杂种细胞中，凡不含有人4号染色体，只显示CHO细胞的3.5kb带型，而含有人4号染色体则显示6.8kb和3.5kb两种带型，因此将人清蛋白基因定位于4号染色体。人体的许多癌基因都克隆后制成专一探针，按此方法定位。如果获得合适的染色体缺少杂种细胞，可以进行区域定位。

(2) 随机DNA片段定位：DNA随机片段是一些未知功能的片段，但它们的定位可以作为基因组内特定区域的遗传标记。在人体基因库中获得各种单一顺序片段，按克隆基因法进行定位。

(3) 专性染色体：从含有单条人染色体的杂种细胞中提取DNA，然后区分人、鼠DNA，最后分离出人一条染色体的单一顺序片段，按克隆基因法进行定位。

(4) 重复序列与染色体精细结构定位：人类基因组中含有30%以上的重复序列，其中在部分分布于基因组的单一序列之间，以这些重复序列为探针，与杂种细胞的DNA进行分子杂交而显示出清楚的带型，可以作为特定染色体内不同位点的标记。

(5) 原位杂交：将克隆基因或随机DNA片段，利用放射性核素标记，直接在玻片标本上与细胞处于中期的染色体杂交，经过放射自显影，可以显示该基因在染色体上的杂交位置，相当精确地把基因定位到相应染色体的区或带、亚带。本法应用较广泛，人体的许多重要基因，例如胰岛素基因和cKi-*ras*原癌基因都是采用此法而进行定位的。

(6) DNA 限制性片段长度多态性(RFLP)连锁分析:RFLP 的发现提供了大量 DNA 遗传标记,可用于基因连锁分析,基因中许多已经定位。应用 RFLP 遗传标记系统为建立详细的人类基因图创造了条件,除了确定基因在染色体上具体位置外,而且还确定各个基因在染色体上的先后位置和间隔距离。据估计,人类基因组为 33 摩尔根(M),如果标记座的间距为 0.4M,新座位就可被确定。Botstein(1980)提出,至少需要 200 个均匀地分布于各个染色体的遗传标记座位。利用这些大量的 DNA 标记在家系中的分布资料,用 Lod 记分法可以确定连锁基因座位之间的距离,因而为找到致病基因提供了可能性。

(7) 人体基因组 DNA 全序列测定:测定整个人体的二倍体细胞中 23 条染色体的全部核苷酸序列是人类最理想的基因图。自 1977 年起,已经完成了某些病毒、某些植物的叶绿体、部分大肠杆菌和果蝇的核苷酸序列的测定。然而,测定人体基因组的核苷酸序列,构建人类高分辨分子遗传和物理图,则将是一项艰巨而又浩大的工程。DNA 分子模型的建立者 Watson 组织了一批科学家筹划并开展了此生物学第一个大的科学项目,计划 15 年内完成。自 1989 开始,第一个五年计划的目标是构建各个专性染色体的遗传连锁图、物理图及发展 DNA 序列测定技术,通过细菌基因组的序列测定,揭示了一个细胞生长繁殖所需要的全套蛋白质以及它们的功能。果蝇部分核苷酸的序列测定,揭示了一些重要的控制发育的基因。人体基因组的全部序列的测定,则可以在核苷酸水平上揭示人类的分化发育之谜,探索威胁人类的各种疾病,如肿瘤、早老症和精神分裂症等发病机制,这将为人类的生存产生不可估量的作用。

基因定位的意义

逆向遗传学的建立　传统遗传学是建立在分析个体性状基础之上的,然而遗传性疾病中的大多数是由酶或蛋白质缺陷所引起的代谢病或分子病。在研究这些疾病的生化病理机制中发现了许多酶和蛋白质的变异型,从而导向对编码这些蛋白质基因的分析。珠蛋白生成障碍性贫血是最明显的一个例子,人们是从血红蛋白合成的种种缺陷而推导出 α 和 β 珠蛋白基因的各种特异性突变。但是,更多的遗传性疾病不存在生化表现或特定的生化缺陷,也不知其基因产物。随着新技术的建立和应用以及基因定位的进展,使人们有可能直接从基因水平来揭示遗传性疾病的本质,从根本上认识遗传性疾病、免疫性疾病和肿瘤的分子病理机制。从蛋白质推导到基因的传统遗传学发展为从基因到蛋白质的分子遗传学,现被称之为反求遗传学(reverse genetics)。

在定位基因中,除了编码蛋白质、酶、激素、受体、癌基因及生长分化因子外,诸如病毒整合位点、DNA 修复基因及脆性位点也已被定位。许多新的遗传病的致病基因已被发现,其中包括某些对人类危害甚大的遗传病,如囊性纤维化病、Huntington 舞蹈病、视网膜母细胞瘤等。

当致病基因被定位之后,可进一步研究基因之间在解剖和功能上的关系,可以把基因分离出来和在载体中克隆,对基因结构进行分析;鉴定其产物;测定其影响蛋白质合成的突变性质,从而了解该疾病是由何种基因突变所致。

对遗传性疾病的诊断和治疗的意义　基因定位是遗传性疾病诊断和治疗的基础。在已知两个基因紧密连锁的情况下,只要能检测出一个基因产物(标记),就可以对另一个基因进行推测性诊断,如 A 型血友病与葡糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的基因紧密连锁,而 G6PD 可被测定。如果在家系分析中,父母的基因型分析也表明有连锁,则可根据 G6PD 的测定结果,对胎儿进行血友病存在否的预测。目前已有大量的标记可供家系连锁分析,如:①染色体多态。②血型。③清蛋白、免疫球蛋白、血清酶、红细胞酶多态。④DNA 限制性片段长度多态(RFLP)。

致病基因或与基因连锁的 DNA 片段克隆,作为探针可以对遗传性疾病作出产前或症状前诊断。目前 RFLP 已被广泛应用于多种遗传性疾病的基因诊断,是目前为预防遗传病的最有效措施。

随着基因定位所取得的进展以及基因克隆的成功,一个崭新的治疗措施——基因治疗即将诞生。

对肿瘤研究的影响　肿瘤基因定位于染色体者已达百余个,对它们的结构和功能也逐渐深入地了解,其中有些为编码膜上的受体;有些为编码胞质或胞核中的调节蛋白,后者分别作用于基因的表达和调节控制细胞的增殖和分化。对这些基因的认识将有助于探讨它们在病毒和细胞中的癌变机制。目前认为它们的作用机制有两种可能性:

(1) 染色体重排:某些肿瘤往往与特定的染色体易位相关。Berger 于 1986 年已在 30 种肿瘤中列出 100 种以上的染色体断裂点,可见染色体重排在细胞癌变中的作用。例如 Burkitt 淋巴瘤患者往往出现 8 号与 14 号染色体之间的相互易位,也有发生 8 号与 2 号、8 号与 22 号之间的易位,其中 8 号染色体的参与是其共同点,而且断裂点总是在 8q24,而这位置正是 c-*myc* 癌基因的位点。14、2、8 号染色体的断裂位置分别有编码免疫球蛋白分子不同部分的基因,相互易位的结果,将癌基因激活。又如 95% 慢性粒细胞白血病患者出现 9 号和 22 号染色体之间的易位,*abl* 癌基因(9 号染色体)和 *bcr* 基因(22 号染色体)重组的结果,产生一种嵌合基因产物,后者经鉴定为一种蛋白激酶。

(2) 点突变:实验揭示了膀胱癌的 *ras* 基因或一些肿瘤的 *src* 基因结构的突变,影响其编码的蛋白质,

从而造成癌基因功能异常而致癌。

基因图比较研究在医学中的应用 比较各种不同物种的基因图，可以从基因水平研究进化史。已知有些基因群经历了若干亿年的延续而保持不变。其中 X 染色体是最保守的，尽管在生物进化过程中会出现一些基因的重排，但基因本身不变，人类的一些 X 连锁遗传病，如 Duchenne 型肌营养不良症的基因可以在小鼠中找到其同源基因。在常染色体中，许多基因连锁群也是十分保守的。

比较基因图对医学也具有重要意义。突变动物的研究可以提供模型，mRNA 顺序，或者甚至选择与致病基因相似的候补基因进行测试，了解其功能及其在基因时空表达中的作用。

由于人类基因组的复杂性，生活周期长，分析研究人类发育的遗传机制非常困难。近来，果蝇发育的生物学研究取得了很大成功，已直接找到了一些控制发育的基因，分离成功，并测定了它们的核苷酸序列。目前发现这些序列在人、鼠中也存在，而且其中有些同源异型基因(homeotic genes)已被定位于人的染色体，这就为揭开人类发育之谜开辟了前进的道路。

遗传多态性

遗传多态性(genetic polymorphism)是指在同一自由交配的群体中，存在着两种或两种以上基因变异型，且各自具有明显质量性状上差异的现象。这种遗传特性广泛存在于生物体，是生物进化的原始材料。在人类，多态性十分常见，如可表现在染色体(染色体长臂的长度、着丝粒异染色质的大小)；血型(ABO、MN、Rh)；白细胞表面抗原(HLA)；红细胞酶(腺苷酸激酶、磷酸葡萄糖变位酶、酸性磷酸酶)；血清蛋白(如结合珠蛋白)；DNA 限制性片段长度多态性等。

遗传多态的特点 有以下几方面：

(1) 多态排除了一些连续变异型：如人的高度。连续变异属于数量性状的多基因遗传，是多个不同基因座上基因的累加效应，而遗传多态主要来自基因突变，是不连续变异，它不存在连续的中间型，是一个基因座上等位基因启动机制的调控，如 ABO 血型系统；或是由若干个连续基因组成的一个超基因(supergene)相关成员间的整体行动，如染色体倒位。

(2) 多态排除了因季节变化而产生变异的类型：如一种蝶(*Araschnia levana*)，在温度和日光影响下，可以形成明显不同的春、夏型，但每一代所有成员都是同一类型，不表现多态性。

(3) 多态排除了仅依靠反复突变而维持的变异类型：如人群中的苯丙酮尿症，该病没有杂合体优势，它只依靠稀有基因反复突变而得以维持，故不称为多态。一般认为：群体中任何一种稀有基因频率至少不低于1%，才能被称为多态性。

多态类型 有两种类型：

(1) 平衡型：两种或两种以上变异型，在选择的作用下得到保存，并在世代中保持稳定不变。镰形红细胞贫血症基因(Hb^S)即是一例。在疟疾流行区的西非，由于杂合体抗疟疾的能力优于正常人，获得了选择优势，使杂合体生育能力提高，于是其结果为 β^S 增加数与因患者死亡或不育而失去的 β^S 保持平衡(见"群体遗传学"条)。

人类 ABO 血型也是平衡型多态。ABO 血型由一个基因座上三个复等位基因所控制。在各个人群中，这三个等位基因的频率常不相同，可是它们之间的比例却长期保持不变。例如等位基因 *B* 在欧亚大陆交界处的人群占 16%以上，在英国约占 4%—6%，在这中间呈现一个梯度，这些比例长期保持不变，基因 *A* 的情况也相似。世界各地的多数人群中基因 *A* 约占 0%—10%，少数人群可高于 35%，这种地理分布的变异称为地理多态现象。

(2) 过渡型：当环境条件改变而成为有利于原来比较稀有的突变型时，这种稀有类型便会逐渐取代野生型。在取代过程中，这一群体便呈过渡型多态现象。如前所述及的镰形红细胞贫血症也有此现象，西非地区由于疟疾流行，自然选择有利于杂合体，使 HbS-HbA 多态得以保持。移居北美的非洲人则由于该地区不流行疟疾，杂合体并不具有优势，于是 β^S 频率逐渐降低而呈现过渡性多态现象。又如珠蛋白再生障碍性贫血主要流行于欧洲地中海地区，意大利某些地区的人群中带有珠蛋白再生障碍性贫血基因(*th*)，其频率大于10%。*th* 基因的增加也是由于该地区疟疾的流行，杂合体具有抗疟优势。然而第二次世界大战，地中海的疟疾得到控制，*th* 基因频率可望下降，将达到新的平衡。

蛋白质和酶的多态性 以往对生物体多态性的广泛存在认识不足，只停留在一些表面的性状，随着电泳分析的应用，发现大量的蛋白质和酶存在多态现象。以人类血清中结合珠蛋白为例，就有三种类型，即 1-1、2-1、2-2。家系研究揭示它们分别由一对等位基因 Hp^1 和 Hp^2 所控制，*Hp* 基因座上也有一些其他等位基因，但频率极低。Hp^1 在不同群体中的频率不同，非洲部分地区人群中可高达 80%以上，而澳大利亚土著居民中则不到 20%。此外另一种血清蛋白——转铁蛋白，在一般人群中只出现一条带 Tfc，然而在某些人群中则可出现变异，有的电泳移动较 Tfc 快(B 系列)；有的较 Tfc 慢(D 系列)。这些变异型由 *Tf* 基因座上的一系列等位基因所控制。

在分析过的任何一种生物中都发现有同工酶和蛋白质的多态，大约 30%—50% 的基因座呈现多态性。在6种生物群体中，测得平均每一个体有6.7%—12.3%基因座上的基因呈杂合状态，不同的等位基因

编码不同的同工酶蛋白，人的杂合基因座占6.7%。人类因酶和蛋白质缺陷而引起的遗传性疾病应视为某一生物体广泛存在的一种极端的变异型。

在自然群体中，由于各种同工酶在酶活性上往往并无差别，它们的变异并没有明显的杂合体优势，所以很难用自然选择来说明这类多态现象。

DNA限制性片段长度多态性　不同个体间DNA结构存在的差异是生物进化过程中DNA顺序发生突变造成的，其中大多数突变是中性突变。由于这些中性突变所构成的DNA变异称为DNA多态性。无论是单个碱基的突变，或是核苷酸的缺失或插入，只要涉及到限制性内切酶识别位点时，利用限制性内切酶就可将DNA切割成不同长度的限制性片段。于是这种由不同长度的限制性片段所形成的类型在不同人群中就具有一定的频率分布，据此，由用限制性内切酶切割人体DNA后所获得的具有不同长度的限制性片段类型在群体中所呈现的多态频率分布现象就称为限制性片段长度多态性(RFLP)。后者具有广泛的用途，利用广泛分布的RFLP作为"遗传路标"，可以成为人类基因制图的基础。当多态性顺序与人类遗传性疾病基因座连锁时，可以作为遗传性疾病的产前诊断或鉴别杂合体的标记，也可以用于进行群体遗传结构的研究和法医学的鉴定等。

群体遗传学

群体遗传学(population genetics)是一门研究群体基因行为的学科，它探讨决定人类正常和病理性状的基因在群体中的分布及变迁规律，研究近亲结婚以及从群体角度对遗传病的防治作出远期效果的评估。由此可见，群体遗传学与医学、优生学有着密切的关系。

Hardy-Weinberg定律及其在群体遗传研究中的应用　在一个群体中，不同等位基因的相对频率在代代相传过程中趋于稳定，这可以通过数学方式予以证实。

假定某一基因座上的一对等位基因为 A 和 a，其中 A 的相对频率为p，a 的相对频率为q，就该群体而言，$p+q=1$。由表1可见该基因座每一种基因型的频率。在表1中显示的三种基因型(AA、Aa 和 aa)个体，在群体中可相互婚配(表2)，产生的后代中各基因频率如表3。

表1　随机婚配时各基因型频率

母方配子 \ 父方配子	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

表2　表1产生的三种基因型的婚配方式及频率

母方基因型 \ 父方基因型	AA (p^2)	Aa (2pq)	aa (q^2)
AA (p^2)	$AA\times AA$ (p^4)	$AA\times Aa$ ($2p^3q$)	$AA\times aa$ (p^2q^2)
Aa (2pq)	$Aa\times AA$ ($2p^3q$)	$Aa\times Aa$ ($4p^2q^2$)	$Aa\times aa$ ($2pq^3$)
aa (q^2)	$aa\times AA$ (p^2q^2)	$aa\times Aa$ ($2pq^3$)	$aa\times aa$ (q^4)

表3　由表2的婚配方式所产生的后代基因型频率

婚配方式	频　率	后代各种基因型频率		
		AA	Aa	aa
$AA\times AA$	p^4	p^4		
$AA\times Aa$	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	
$AA\times aa$	$2p^2q^2$	xp^2q^2	$2p^2q^2$	
$Aa\times Aa$	$4p^2q^2$			p^2q^2
$Aa\times aa$	$4pq^3$		$2p^2q^2$	$2pq^3$
$aa\times aa$	q^4		$2pq^3$	q^4

将后代中各基因型的频率相加，得到：

$AA=p^4+2p^3q+p^2q^2=p^2(p^2+2pq+q^2)=p^2$；

$Aa=2p^3q+2p^2q^2+2p^2q^2+2pq^3=2pq(p^2+2pq+q^2)=2pq$；

$aa=p^2q^2+2pq^3+q^4=q^2(p^2+2pq+q^2)=q^2$。

由此可见，群体中基因型的频率能够保持在世代传递过程中的恒定，而这种群体也被认为达到了遗传平衡，也就是说，虽然某些基因型的个体数量可能会有所增减，但每一种基因型的相对比率则是恒定的，即 AA 的频率为 p^2，Aa 为2pq，aa 为 q^2，这种遗传平衡规律也称为Hardy-Weinberg定律。后者在群体遗传学的研究中有着广泛的应用，但最为重要的是用于常染色体隐性遗传方式(AR)中携带者频率的计算。对于任何AR性状来说，如果q为突变基因的频率，即决定该AR性状基因的频率，p为相应的正常基因频率，那么隐性纯合体的频率为 q^2，这样就可以对群体中的携带者频率进行估算了。

囊性纤维变是一种AR遗传病，该病在群体中的患病率 $q^2=1/1\,600$，于是该基因的频率q为 $\sqrt{1/1\,600}=1/40$，而相应的正常基因频率 $p=1-q=1-1/40=39/40$；携带者的频率 $2pq=2\times39/40\times1/40\approx1/20$。由此可见，对于AR遗传来说，绝大多数隐性致病基因都

是以杂合状态存在于人群中的，这一点对于遗传病的预防以及优生工作的开展尤为重要。表4列举了几种常见的AR遗传病的患病率和携带者频率。

表4 几种常见的AR遗传病的患病率和携带者频率

疾病	患病率	携带者频率
囊性纤维变	1/1 600	1/20
先天性聋哑	1/5 000	1/35
苯丙酮尿症	1/10 000	1/50
白化病	1/40 000	1/100
黑酸尿症	1/100 000	1/160

影响群体中基因频率稳定性的因素 群体中基因频率的稳定是相对的，许多因素能直接或间接地干扰基因频率的稳定，进而使基因频率发生改变。影响基因频率的因素包括：①非随机婚配。②突变和突变率。③选择作用。④小群体。⑤移居。

(1) 非随机婚配：随机婚配是在不考虑配偶的基因型的情况下的婚配。然而，事实上的随机婚配几乎是不存在的，身高、体重、体格、智能等一些遗传性个体素质都在婚配选择中起着不同程度的作用。

近亲结婚是非随机婚配的典型例子之一。近亲结婚是指婚配双方至少有一个不太远的共同祖先，但对追溯到那一代有共同祖先时才算是近亲结婚至今尚无一致意见，绝大多数观点是查询到曾祖父母一代。如果一对夫妇在曾(外)祖父母这一代或以下有共同祖先，即认为这种婚配为近亲结婚。由近亲结婚所生的子女从其共同的祖先获得隐性基因而成为隐性基因纯合子的可能性将大大增加；如果有关的隐性基因是致病的，则由此出生的子女其患病率将明显升高；另一方面，如果这些子女所患有的AR遗传病是致死的，不能生育后代，就必然会导致这两个隐性基因在群体中的丢失，从而改变了基因频率。一般认为，由近亲结婚而引起的基因频率改变与该基因在群体中的频率大小有关，即基因的群体频率越高，近亲结婚对基因频率改变的影响越小，反之则越大。

(2) 突变和突变率：突变是指生物体细胞中的遗传物质(包括基因及其载体染色体，这里特指基因)的改变，其发生的频率称为突变率，一般以每一百万个配子中某一基因座发生突变的次数来表示。对于常染色体显性性状(AD)，其突变率可用公式：$\mu = n/2N$ 求得。其中n为表型正常的父母生有遗传病子女的人数，N为一定时间内所研究地区的出生总人数。利用这一公式进行AD突变率计算有许多条件，如必须是AD完全显性的遗传病，无遗传异质性、无拟表型、无早亡等，因此能用此公式进行计算的AD遗传病种类不多，表5列举了几种常见AD遗传病的突变率。

AD遗传病基因突变率的另一种计算方法是根据适合度(f)来判断的。如果某一AD遗传病并不影响患者的生育能力，那么由新突变产生的AD遗传病即从患病的父或母传至下一代。由此可见，新突变病例的多少是与该突变所引起的疾病对生育能力的影响有关的。如果生育能力受到严重影响，以致于不能留下后代，则适合度 $f = 0$；如果生育能力没有受到影响，也就是说适合度是正常的或 $f = 1$，由此得到在平衡状态下AD遗传病的患病率为 $2\mu/1 - f$。其中f为适合度，μ 为突变率。由公式可见，如果患者不能生育后代($f = 0$)，则患病率等于突变率的两倍。由此可以看出患病率随着f的降低而降低，随着突变率的增加而增加。因此可以认为，人们所观察研究的基因频率仅仅是基因丢失($f = 0$)和获得(新突变)之间的平衡。

表5 几种常见AD遗传病的突变率

疾病	患病率	突变率(每百万配子次数)	适合度*	新突变病例占患者总数(百分率)
神经纤维瘤	1/30 000	100	0.4	25%
Marfan综合征	1/66 000	5	0.4	15%
软骨发育不全症	1/26 000	14	0.2	80%
Huntington舞蹈病	1/18 000	5	0.8	1%
骨化性肌炎	1/500 000	1	0.01	99%

*适合度指某一基因型个体对环境的适应程度，一般用相对生育能力来表示

对于AD疾病的遗传来说，群体中的患病率为 $\mu/1 - f$。很显然，如果隐性基因的纯合子不能生育($f = 0$)，患病率等于该基因座基因的突变率。

对于X连锁隐性性状来说，群体中的患病率为 $3\mu/1 - f$。因此，当 $f = 0$ 时(如Duchenne肌营养不良症)，患病率为突变率的3倍，女性携带者的频率大约为突变率的4倍，由此估计出：Duchenne肌营养不良症患者中1/3的病例由新突变产生；其余2/3是由女性携带者遗传而来。

(3) 选择作用：选择是改变群体中基因频率的一个间接的但很重要的因素，它是通过影响个体的适合度来进行的，也就是说特定的环境条件通过对一个个体生育能力的影响，减少(负选择)或增加(正选择)某一特定的基因型而改变群体中的基因频率。

对于AD性状来说，任何增加适合度的因素(如治疗作用)都将迅速地改变基因频率，并在以后的数代中达到新的遗传平衡。对于AR性状来说，选择只对隐性纯合子起作用，同时由于AR基因多以携带者状态存在于群体中，因此，与AD相比，选择对AR的作用要弱得多。对X连锁隐性遗传选择作用的强弱介于上

述两者之间。

选择也可能作用于 AR 杂合子。镰形红细胞贫血是一种 AR 遗传病，纯合子个体具有很严重的贫血症，若不进行及时治疗，常在成年前死亡。该病的群体患病率平均为 1/100 000，而在某些非洲国家可高达 1/40；另一方面，在这些高发区，恶性疟疾也很流行；两者在地理分布上具有很高的一致性，而发生了镰形变的红细胞是不利于疟原虫寄生的。由上述可见，镰形红细胞贫血症患者多在成年前死亡而不能生育，正常个体不能克服疟原虫的感染也不能留下更多的后代，而处于杂合子状态的个体既不因轻度的细胞镰形变而导致贫血症，又能抵抗疟原虫侵染，因而具备了相对高的适合度，表现在生育上的选择优势，称为杂合子优势。当然这种优势在疟疾低发区不复存在。因此，在那些作为奴隶移居到美洲的非洲后裔中，镰形红细胞贫血症的基因频率明显下降。除此之外，β 珠蛋白生成障碍性贫血、葡糖－6－磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症的杂合子也都存在一定的杂合子优势。

（4）小群体：由于宗教、地理等因素，某个小群体与整个群体发生遗传上的隔离，由于婚配的非随机性以及所产生的子代数目有限性，因此会导致某一特定基因在群体中的大大增加或完全消失，这种现象称为随机遗传漂变。它也是改变基因频率的一个重要因素。现已发现的一些隔离地区好发某种遗传病（表 6），即由于随机遗传漂变作用所致。

表 6　小群体中高发的几种 AR 遗传病

小群体名称	疾　病
Amish	软骨外胚层发育不良症
Cuna Indians of Panama	白化病
Finns	先天性肾病综合征
Eskimos	先天性肾上腺皮质增生症

（5）移居：移居会改变移居者后代中的基因组成。其最突出的例子是 ABO 血型遗传系统中的 I^B 基因，在人群从西亚向西欧移居过程中，I^B 基因的频率从 0.3 下降到 0.06。移居使基因频率发生改变的能力与该等位基因频率在两个群体间差异有关；还与每代移入基因比例有关。

以上从基因的平衡及其影响因素角度简单地阐述了群体遗传学内容。由于数学、分子生物学、环境科学、流行病学、计算机科学的不断渗透，群体遗传学在探索复杂性遗传病的流行规律、找出阻断其流行的环节方面发挥着积极的作用，对人类健康必将起到巨大的推动作用。

优生

优生统指人类生育质量的优化，即改进人类的遗传素质，使人类能够获得体质健康、智力优异的后代。这里所指的遗传素质是从亲代传递到子代人体体格和智能性遗传性状的总和。应用科学的方法研究改善人类遗传素质，提高人类体魄和智能的科学称为优生学（eugenics）。

当今，随着科学的发展，优生的概念又有新的扩展，即除了改善遗传素质外，现代优生学还包括了通过改善后天环境的各种措施，使优良的遗传素质得到充分的发挥，以确保人们能得到优异的后代，这也就是人们通常所说的优育，其实这也是优生概念的延伸。就目前情况而言，做好婚前检查、遗传咨询、孕期保健、围生期保健和新生儿保健工作也是优生工作中不容忽视的内容。所以，优生学不仅涉及到医学遗传学、临床医学和环境科学等众多学科领域，也是一项社会运动，只有通过社会措施的实施才能得以实现，因此它又涉及人口学、伦理学、社会学和法学等社会科学。

优生概念的形成和发展　人类具有“优生”意识大概已有几千年历史。在中国原始社会婚姻制度尚未健全的时期，就有对生下具有显著残疾畸形的婴儿予以处死的民规世俗。到了氏族社会和封建社会，逐渐确立了直系血亲者不准通婚的习惯；汉朝历史中还有“有女不嫁消渴病（即现在的糖尿病）者”的记载，表明我们的祖先已有“优生”意识的萌芽。在西方国家，公元前 300 多年的古希腊思想家们也曾主张对婚姻要加以控制，以期生育出优良后代，并提出应将低能和残疾儿予以处死的主张。到了第 3 世纪，古罗马皇帝 Theodosius 一世就曾颁布法规禁止表亲结婚，违者予以重刑。古代犹太人的法典中也有多种亲属关系的男女不能结婚的规定。

19 世纪后半叶，英国生物学家 Galton 在达尔文进化论的启发下，综合了当时的人类学、遗传学和统计学等学科知识，对人类的遗传进行了研究，写下了《遗传的才华》（1869）、《对人类才能的调查研究》（1883）等著作，同时正式提出了“优生”这个概念和优生学这门学科。他本人为优生学所下的定义是“在社会控制下，能够从体力或智力等方面改善或损害后代的种族素质的各种动因的研究。”他的这一优生概念正是以促使具有优良和健全素质的人口增加，而防止具有不良素质的人口增加为目的的。

近年来，由于科学的发展，对优生的研究不仅仅局限于设法排除遗传病患儿出生、改善胚胎发育环境等预防性优生范畴；人们已着手应用自己的智慧和才能，有效地增加有利基因，创造出比自己优异得多的后代，这正是演进性优生的内容。

优生研究的主要内容　目前优生研究的重点内容仍在于研究消除人类不良的遗传素质，使之在人群中逐渐减少或不再增加；而对于演进优生的研究尚处于萌芽阶段。

(1) 以医学遗传学为基础的基础研究：即着眼于遗传病的研究，从而达到减少各种遗传病发生，提高人群遗传素质的目的。通过对遗传性疾病的群体调查，了解不同地区、民族中各种遗传病的分布及发生频率，以便有针对性地采取预防措施；劝告或强制那些可能生育遗传病患儿的人不结婚或在婚前施行绝育手术；致力于研究遗传性疾病发生和胎儿发育畸变的遗传学原理；研究各种适用于胎儿、症状前患者、异常基因携带者的遗传病检测系统等。

(2) 以婚前检查、孕前准备、孕期保健和新生儿保健为基础的临床研究：近年来开展的临床优生学研究内容包括：孕前的遗传咨询、孕前检查(夫妇双方)、孕前检查与保健、新生儿保健、围生期保健与护理以及分娩监护等工作。这些工作在整个优生学中占有越来越重要的地位。

(3) 以环境科学为基础的环境研究：近代优生研究还致力于改造人类生活的环境条件，以减少正常基因突变的可能性，并使优良的遗传素质得到充分的表现。环境优生学主要研究人类生存环境中物理、化学和生物性因素对人体细胞的影响及其预防措施。

(4) 严格的社会措施是优生实现的根本保证：人类的优生不仅是个人或家庭问题，它更是一项社会运动。其目的是通过人类个体和家庭的优生来实现人类群体遗传素质的提高。因此，必须通过严格的社会措施才能在社会群体水平上得以实现。这方面的工作被统称为社会优生学，其内容包括国家的人口政策、优生立法、优生宣传、负责优生运动网络的建立，同时也研究优生的道德问题、宗教问题和其他社会问题。

中国目前可行的一些优生措施 “控制人口数量、提高人口质量”是中国的一项基本国策。目前中国积极开展切实可行的优生措施包括：

对男女青年进行优生宣传教育，强化优生意识 针对男女青年的不同时期的特点，在中学、大学和婚前进行必要的性知识、生育知识和优生知识的教育。优生教育的主要内容包括：

(1) 避免近亲结婚：近亲结婚除了与单基因常染色体隐性遗传病有密切关系外，多基因遗传病中的脊柱裂、无脑儿、先天性心脏病、精神分裂症患者家族成员间如果进行近亲结婚，则其子女得病的机会也较非近亲结婚的子女为高。而且，最近发现近亲婚配的流产率、新生儿或婴幼儿死亡率均有所增加。避免近亲婚配是一种简便的优生措施，其效果也十分显著，据统计，单靠这一项措施就可降低约20%先天性耳聋和50%着色性干皮病的发生率。

(2) 婚前保健优生检查：婚前检查的内容应着重于保健和优生两方面：①优生咨询：包括了解男女双方是否属于“近亲”；本人父母、祖父母及外祖父母三代直系亲属的病史(包括遗传病)；男女双方三代旁系近亲的遗传病病史(包括精神病史)及发病情况。②保健检查：包括对男女当事人身体重要脏器和生殖器官的发育和神经系统功能等进行检查。

1995年，中国颁布了《中华人民共和国母婴保健法》，从法律角度硬性规定了某些不准结婚或禁止生育的对象，因此应当趁婚前机会告知当事人知道：①法律规定的不该结婚的对象，如严重的遗传病患者和先天性畸形的人(包括精神分裂症、各种类型的先天性痴呆、进行性肌营养不良、肌强直等病)；患有无法矫正的生殖器官畸形者；“直系血亲和三代以内的旁系血亲”者。②不宜结婚的对象：如男女双方近亲中患有同一遗传性疾病者，后者主要指隐性遗传病和某些多基因遗传病，例如先天性聋哑、全身性白化症、精神分裂症、克汀病等。③应延期结婚的对象：凡有生殖器官畸形并确定经矫形手术后可进行正常性生活者；凡患有传染病而处于规定隔离期内的患者或处于活动期的慢性病(如肺结核、严重心脏病等)患者；患有梅毒、淋病等性病和麻风而未获彻底治愈者。

(3) 避免未婚先孕：未婚先孕仅属于社会学上的问题，但年龄过轻者也可影响胎儿质量，故也是优生学上的问题之一。

(4) 烟酒对下一代的危害：烟、酒对男女青年精、卵子质量的影响已被很多实验资料所证实。如果劣质精子进行受精，则会造成胎儿异常。有作者对5 200名孕妇进行分析，发现如果孕妇的丈夫每天吸烟10支以上，则胎儿产前死亡率大大增加，先天性畸形儿的出生比例也增高。

临床医疗部门应同家庭密切配合，并指导青年男女的婚育 包括：

(1) 遗传咨询：医疗部门开设遗传病门诊(或优生门诊)从事遗传咨询，从事咨询的临床医生和(或)医学遗传工作者应就当事人家族的遗传病史予以分析，对某种遗传病的遗传方式、患者子女患此病的危险率或病孩未出生的弟妹的患病率等作出科学的回答，同时应用临床优生学和环境优生学的知识来指导生育。

(2) 产前优生检查：其目的是对一些胎儿可能患遗传性疾患或先天性畸形的孕妇进行检查，然后根据检查结果，建议是否对孕妇进行选择性人工流产。

(3) 选择性人工流产：常对下列胎儿实施选择性人工流产：①可能出现严重智力低下者。②存活期不长者。③严重畸形者，例如先天性愚型、进行性肌营养不良、无脑儿、脑积水、多发性畸形等。

优生工作发展中的一些问题 如前所述，目前中国所进行的优生工作主要是设法把智力低下、身体不健康等遗传性疾病及出生缺陷者的出生率降低到最低限度，或是注意孕期和婴幼儿保健工作，使优良的遗传素质充分地得以表现。不过，总的说来，这类工作仍然属于预防性质。自1883年Galton创立优生学这门学

科以来，人们就不断地追求一个目标，即有目的地、主动地和有计划地安排和控制优质婴儿的诞生。现在，人类已成功地创造许多动物和植物的新品种，这在一定程度上影响了生物的进化历程。对于人类本身，由于目前生物医学技术的迅速发展，已经开创了多方面的途径，使这一想法在某些方面成为可能。近年来，人们对未来的优生学提出了若干有关"优质的扩展"方面的设想和实验，期望让优质基因得到大量繁殖。最简单的方法就是选择具有优秀遗传素质个体的生殖细胞来繁育后代。目前国内外所进行的人工授精、人工体外受精和移孕等工作都是达到上述目的可能措施之一。可是，虽然这些方法已在理论上和技术上取得成功，但在实际应用时却深深地牵涉到社会舆论、伦理意识、法律纠纷等方面的干扰，因而它面临的困难还很多，许多问题尚待研究解决。

病　　因

病因

病因学是研究疾病的原因和条件的科学。任何疾病都有一定的原因。引起疾病发生的因素称为病因(causes of disease),影响疾病发生的因素称为发病条件。前者与疾病发生之间有必然的因果关系,后者不直接引起疾病,但能促进或阻碍疾病的发生。故疾病的发生是病因和发病条件共同起作用的结果。因此,在讨论疾病的发生时,既不能只强调病因而忽视机体的条件;也不能片面地强调机体的条件而无视外界致病因子对机体作用的客观存在。

病因与疾病性质的关系可因疾病及其作用环节的不同而异。大致可分为三种情况:一是病因能决定疾病的特征及性质,如不同的病原微生物引起不同的传染病;二是同样性质的病因,由于作用环节和部位不同,可引起不同性质的疾病,如放射线可引起放射病,也可引起肿瘤(物理致癌)或畸形;三是不同性质的病因如作用于同一发病环节,可引起同样性质的疾病,如不同种类的化学致癌物质、放射性物质以及其他致癌因素(如病毒致癌)都可能引起同一种癌症。

广义言之,致病因子即病因可分为三类:第一类是单一特异致病因子所致的疾病如传染病,包括细菌、立克次体、支原体、病毒、寄生虫等;第二类为多种复合致病因子才能引起疾病,如肿瘤的发生有内在遗传倾向和外界环境中的化学、物理以及生物因子,心血管病及免疫性疾病亦有遗传倾向及外在的复杂因子;第三类疾病的致病因子,病因尚未完全清楚,冠以自发的或特发的名词或冠以某人的综合征如库欣(Cushing)综合征。

(1) 理化因素:包括各种机械力、温度、电流、光线(紫外线引起的电光性眼炎)、声波、电离辐射(放射病)、大气压的改变(高山病、潜水员病等)。化学因素,包括工农业产品中的一些化学物质及某些药品,如强酸强碱、铅、汞、锰、砷、磷、碳氢化物(汽油、甲醇、四氯化碳)、芳香族化物(苯)、有害气体(SO_2、CO)以及其他有机和无机化合物等。大多数化学物质通过人体吸收引起中毒,由于毒物对人体特定组织和器官的亲和力和作用不同,常引起该部位的选择性病变。

(2) 生物性因素:包括病毒、立克次体,支原体、细菌、螺旋体、真菌等各种病原微生物以及寄生虫。生物性因素致病作用常具有一定的规律性,其传染途径、侵人门户,和作用部位在发病过程中具有重要意义,引起的疾病往往有一定的特点,如具有一定的潜伏期和病程经过、一定的病理变化和临床表现、和某些特异性的免疫反应等。

(3) 营养因素:缺乏维持正常生命活动所必需的物质,如缺乏蛋白质、脂肪、糖、氧、维生素、矿物质、微量元素等,都可引起疾病。

(4) 免疫性因素:免疫反应有特异性及非特异性两个方面,它们是机体有力的抗病损保护性机制。但是,当免疫功能十分低下时,如免疫功能不足甚至缺乏时,则不能完成保护性反应而引起相应的疾病,如原发性胸腺发育不良、吞噬细胞功能缺乏病(儿童慢性肉芽肿病),以及先天性低γ-球蛋白血症等。另一方面超敏反应或变态反应,同样能导致一些组织和细胞的损伤是引起变态反应性疾病的病理基础,如肾病综合征、系统性红斑狼疮、肾小球性肾炎、移植物排斥反应以及自身免疫病等。

(5) 遗传性因素及分子病:遗传不但能够影响和决定机体的反应性,还能成为某些疾病的致病因素,如色盲、血友病等,是上一代生殖细胞通过染色体的基因遗传给下一代的。由于遗传因素的影响或某种遗传上的缺陷,使后代的生理代谢具有容易发生某些疾病的特点,并在一定条件下发病,如高血压病、糖尿病、蚕豆病等。分子病是指除蛋白质,特别是核酸、蛋白质与酶以外的生物大分子、遗传的分子基础以及生物膜的改变所致的疾病。分子病基本属于单基因病,其遗传规律服从孟德尔定律,分子病绝大多数属于 AR,其次是 XR,其他遗传形式极少见。从广义分子病的理解出发,可分为遗传性酶缺陷、遗传性蛋白质缺陷、膜病及受体病等四种。有人估计到本世纪末分子病可达12 000种,将来可能达到40 000种之多。

各种致病因素随着社会的发展、种系历史的演变,在各个历史阶段中随之发生变化,即在某一历史阶段中某些疾病发病较多,在另一阶段某些疾病发病减少甚至消失,而代之出现一些新的疾病。近半个多世纪以来,天花、霍乱、梅毒、伤寒、脊髓灰质炎等烈性传染病的发病已大大下降或已消失。由于生活水平的提高和不合理的膳食结构,又构成了一系列“生活方式”疾病,如高血压病、动脉粥样硬化、肥胖症以及像肺癌、乳腺癌、直肠癌等生活方式癌(life style cancer)。

许多发展中国家,由于经济快速发展,忽视环境保护意识,工农业有毒药物、重金属废料的排放,导致的环境污染造成环境疾病。另一方面,由于药物使用及医疗措施不当,引起的医源性疾病已成为另一新的课题,大量使用抗生素,导致病人体内正常细菌菌族的生态紊乱(受抑制),使体内原有的条件致病菌得以大量繁殖,并发各种真菌性疾病等;持续和过量免疫抑制剂的使用,也常常合并发生结核病的复燃和播散以及其他条件致病菌疾病的发生,如见于器官移植、人工瓣膜以及晚期肿瘤病人等。

寄生虫

寄生虫(parasite)是一类必须依靠另一类体型较大

的生物才能生存的低等动物。被寄生虫依靠的生物称宿主(host)。寄生虫是以宿主作为寄居场所,并从宿主体中摄取营养而赖以生存,这种生活方式称为寄生(parasitism)。营寄生生活的生物包括有动物性寄生虫和非动物性的微生物。寄生虫不仅依靠宿主为生,还能损害宿主,引起寄生虫病(parasitic disease),对人类危害甚大。

寄生虫类别 可寄生于人体的虫种达百余种,但重要的不过数十种。一般主要根据动物学分类系统(见表)。

寄生虫的动物学分类

分类	举例
原生动物门	阿米巴、利什曼原虫、疟原虫
扁虫动物门	华支睾吸虫、血吸虫、绦虫
线形动物门	蛔虫、钩虫、丝虫、蛲虫
棘头动物门	猪肉巨吻棘头虫
节肢动物门	蚊、蝇、蚤、虱、蜱、螨

寄生虫的生活史(life cycle) 是指寄生虫的整个发育繁殖过程。各种寄生虫的生活史都有其特殊的发育阶段,一般可分成虫、虫卵和幼虫三个主要阶段。由寄生虫的成虫或其有性生殖阶段所寄生的宿主称为终宿主(final host);由幼虫或其无性生殖阶段所寄生的宿主称为中间宿主(intermediate host),有的寄生虫需要两个以上的中间宿主,则依其发育先后顺序称为第一、第二……中间宿主;有的寄生虫成虫除了寄生于人体外,还可寄生在某些动物,并能传播给人,这些动物便称为贮存宿主或保虫宿主(reservoir host)。有的寄生虫幼虫侵入非正常宿主后,不能继续发育到成虫,但能存活,若有机会侵入正常宿主体内,仍能发育到成虫,这种非正常宿主起转续作用,称为转续宿主(paratenic host)。寄生虫在侵入宿主前,必须发育到既能侵入宿主、并能在宿主体内继续发育繁殖的阶段,此阶段称为感染期,如蛔虫的感染性卵、血吸虫尾蚴等。寄生虫感染期虫体侵入宿主后,往往需要经过移行发育,最终到达特异性部位寄生,发育为成虫。成虫的产卵量或产幼虫量、成虫在宿主体内的存活时间因种而异。寄生虫的生殖有无性生殖和有性生殖两种方式,有的种类兼有两种方式,有宿主转换和(或)世代交替,如疟原虫的生活史,其无性生殖世代在人体、有性生殖世代在蚊体内进行。也有的是两种世代在同一宿主或同一器官内进行。

寄生虫的代谢 寄生虫能量代谢的来源主要为糖,其代谢大概分为同乳酸酵解和固定二氧化碳两类型。前者见于血液和组织寄生虫,后者见于肠道寄生虫。固定二氧化碳是在糖酵解到磷酸烯醇丙酮酸时进行的,生成草酰乙酸,再还原为苹果酸,苹果酸透入线粒体,产生歧化,转变为丙酮酸和延胡索酸,延胡索酸还原为琥珀酸,此过程与通常的三羧酸循环相比是个逆行过程。寄生虫的合成代谢是旺盛的,其合成蛋白质所需的氨基酸来自分解食物中的蛋白质或游离氨基酸,至于核酸的碱基是依靠外源性嘌呤和自身合成的嘧啶。关于脂类代谢了解较少,也主要来自寄生环境,现知线虫能氧化贮存于肠细胞内的脂肪酸,作为能量来源。

寄生虫与宿主之间的相互作用 寄生虫对宿主的损害和宿主对寄生虫产生的免疫应答是这两者相互对抗和适应的表现。如果寄生虫对宿主损害引起局部或全身病理变化,且出现临床症状,是为寄生虫病;如果寄生虫被宿主的免疫应答所清除,即为痊愈;如果寄生虫与宿主之间趋于平衡,虽有虫体存在,但不致病亦无临床症状,则为寄生虫感染,这种无症状的寄生虫感染者通称为带虫者(carrier)。

寄生虫对宿主的致病作用 从寄生虫的侵入、移行、定居繁殖到死亡分解各阶段,都可能对宿主造成损害,其致病作用与寄生虫种类、数量、宿主的反应性和免疫功能状态相关。主要的作用方式有:夺取宿主营养,如蛔虫摄取肠内营养物质,钩虫吸血等;机械性损伤,如钩虫幼虫移行穿破肺泡毛细血管,蛔虫阻塞肠道,棘球蚴压迫肝组织等;化学性毒性作用,如溶组织内阿米巴分泌细胞毒素、肠毒素,蜱分泌神经毒素等;免疫反应性损伤,寄生虫及其分泌排泄物都具有免疫原性,可诱发宿主产生免疫应答,特别重要的是引起宿主的变态反应,如旋毛虫病出现的发热、皮疹,蛔虫幼虫肺移行产生的支气管哮喘等,属Ⅰ型变态反应,利什曼原虫抗原与宿主抗体在红细胞表面结合导致红细胞溶解,属Ⅱ型变态反应,血吸虫肾病是由于抗原抗体复合物沉积于肾小球基膜引起的Ⅲ型变态反应,血吸虫引起的肉芽肿,则属Ⅳ型变态反应。上述四种作用方式可能同时发生,但有主次之分。

宿主对寄生虫的免疫应答 主要表现为宿主的免疫系统识别及清除寄生虫的反应,有非特异性与特异性免疫两种。根据宿主对寄生虫的免疫应答程度大致可分三类:①缺乏有效的保护性免疫,如人对蛔虫、溶组织内阿米巴的感染,一般不产生保护性免疫力,即对再感染无抵抗力,故人容易重复感染此类寄生虫。②非消除性免疫,在寄生虫感染中较多见,如疟疾经连续发作停止后,但疟原虫未被清除,保持低密度水平,不过宿主对再感染有一定免疫力,称为带虫免疫;又如血吸虫感染后,宿主可产生对再侵入童虫的免疫力,而对已存在的成虫不产生影响,为伴随免疫(concomitant immunity)。③消除性免疫,此类少见,如杜氏利什曼原虫所致的黑热病治愈后,宿主可获得终生抗再感染的免疫力。

目前了解,有些寄生虫具有免疫逃避机制,主要是

寄生虫抗原变异或伪装，如恶性疟原虫寄生的红细胞表面的抗原改变，逃避了特异性抗体作用。血吸虫肺期童虫结合宿主的血型抗原，逃避宿主免疫系统的识别。另外，寄生虫可直接破坏特异的免疫分子，如锥虫的蛋白酶能分解附着虫体表面的抗体。还有一些血原虫(锥虫、疟原虫)引起多克隆B细胞激活，产生高球蛋白血症，或其抗原与抗体结合形成循环免疫复合物，均能抑制宿主的免疫应答。

寄生虫的传播　引起寄生虫的传播流行必须具有传染源、传播途径和易感人群三个主要环节：①传染源可以是寄生虫的带虫者或病人，以及保虫宿主动物。从传染源宿主体内排出的虫体一旦侵入另一宿主体中便可引起传播。有不少寄生虫病属于人兽共患病(zoonosis)，即指同种寄生虫在脊椎动物与人之间自然传播或感染，如血吸虫病、弓形虫病等。②寄生虫通常经过食物、水、土壤、接触等途径，经口、呼吸道、皮肤或经媒介昆虫传播。③易感人群，所有未曾感染过的人群，对人体寄生虫一般是易感的。寄生虫病的流行，除寄生虫本身生活史各环节的生物因素外，还受自然因素及社会因素所影响。

原虫

原虫(protozoa)是一类单细胞真核动物，寄生人体的原虫归属于原生动物亚界。寄生性原虫约近万种，常见于人或其他动物的腔道、体液、组织或细胞内的约有40种，其中对人体可致严重危害的有疟原虫、利什曼原虫、锥虫、溶组织内阿米巴等。

形态　原虫体积微小，直径大小由2—3μm至100—200μm，在光学显微镜下才能看见。虫体形态因种而异，不同的生活史阶段，形态也可完全不同，有的是长圆、椭圆或梨形，如鞭毛虫；有的无一定形状或经常变形，如阿米巴。

生理　(1) 运动，原虫的运动方式有伪足运动(亦称阿米巴运动)、鞭毛运动和纤毛运动。有的原虫虽无特殊的运动细胞器，但能作扭曲或扭转方式移动，有的能作滑行。

(2) 摄食：原虫摄取养料的方式有渗透、胞饮和吞噬。

(3) 代谢：寄生原虫营需氧、厌氧或兼性厌氧代谢。大多数原虫营兼性厌氧代谢，特别是在肠腔内寄生的种类，如溶组织内阿米巴，要求在几乎无氧的环境中才生长良好。血液内寄生的疟原虫和锥虫，可以利用氧。原虫一般利用葡萄糖或其他单糖取得能量。原虫在代谢过程中产生的一些可溶性废物如氨、二氧化碳、乳酸、丙酮酸和短链脂肪酸等，以弥散方式通过表膜排出体外。此外，有些原虫还需要某些辅助因子，如维生素、氨基酸和核苷酸等，以助其生长和发育。

(4) 生殖：寄生原虫的生殖方式分无性生殖和有性生殖两类。无性生殖包括二分裂、多分裂或芽殖。有性生殖包括接合生殖和配子生殖，接合生殖是两个形态相同的原虫暂时结合在一起，互相交换核质，然后分开，各自形成独立的个体，如结肠小袋纤毛虫。配子生殖是雌、雄配子完全融合为一，形成合子，如疟原虫在蚊体内的配子生殖。有的原虫以有性和无性方式相互交替而生殖，称为世代交替，如疟原虫相继在人体内和蚊体内进行无性和有性生殖进行增殖。

生活史类型　有下列几种。

(1) 生活史中只需一个宿主：这类原虫生活史简单，有的在其生活史中只有滋养体(trophozoite)阶段，如阴道毛滴虫。有的则有滋养体和包囊(cyst)两个阶段，如溶组织内阿米巴、蓝氏贾第鞭毛虫等。这类原虫以滋养体或包囊为感染期，经直接接触或间接途径传播。

(2) 生活史中需要一种以上的脊椎动物宿主：一种为终宿主，另一种为中间宿主。如弓形虫以猫为终宿主，在猫体内进行裂体增殖和配子增殖；以鼠、猪等动物为中间宿主，在其体内进行内二芽殖。人因食人卵囊或含有弓形虫的肉类而感染。

(3) 需要吸血昆虫作为宿主：这类原虫生活史具有宿主转换或兼有世代交替，在人体内进行无性生殖，在昆虫体内进行无性生殖或兼营有性生殖。如利什曼原虫和疟原虫。这类原虫的感染期存在于昆虫体内，通过吸血昆虫传播。

重要医学原虫与分类　根据运动细胞器的不同把医学原虫分为鞭毛虫、变形虫(阿米巴)、孢子虫和纤毛虫四大类。将重要医学原虫及其分类地位以表列出，见下页表。

阿米巴

阿米巴(amoeba)是归属叶足纲(Lobosea)、阿米巴目(Amoebida)的原虫，具伪足运动细胞器，以变形运动为特征。寄生人体的阿米巴有8种，具有致病力的主要为溶组织内阿米巴。近代国内外发现某些自由生活的阿米巴也能侵人人体而致病。

溶组织内阿米巴　溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)又称痢疾阿米巴或痢疾变形虫，是寄生于人体肠道或肝、肺等脏器的原虫，能引起阿米巴病(amoebiasis)，表现为阿米巴痢疾或肝、肺脓肿等。

形态　溶组织内阿米巴有滋养体和包囊两期。滋养体又可分寄生于组织中的大滋养体和寄居在肠腔中的小滋养体两型。大滋养体直径20—60μm，形态多变，常伸出单一的舌状伪足。胞质的内、外质分明，外质透明，内质颗粒状，具多个食物泡，泡内可含红细胞。胞核在活体中不易见，需经固定染色后显见，胞核呈圆形，核膜薄，其内缘有排列整齐、大小相似的染色质粒，

重要医学原虫及其分类

主要寄生部位	虫　名	拉丁学名	科 (Family)	纲 (Class)	门 (Phylum)
单核巨噬细胞系统	杜氏利什曼原虫 热带利什曼种团 墨西哥利什曼种团 巴西利什曼种团	*Leishmania donovani* *Leishmania tropica complex* *Leishmania mexicana complex* *Leishmania braziliensis complex*	锥虫科 Trypanosomatidae	动鞭纲 Zoomastigophora	肉足鞭毛门 Sarcomastigophora
血　液	克氏锥虫 罗得西亚锥虫 冈比亚锥虫	*Trypanosoma cruzi* *Trypanosoma rhodesiense* *Trypanosoma gambiense*			
泌尿生殖道	阴道毛滴虫	*Trichomonas vaginalis*	毛滴虫科 Trichomonadidae		
口　腔	口腔毛滴虫	*Trichomonas tenax*			
肠　道	人毛滴虫 脆弱双核阿米巴	*Trichomonas hominis* *Dientamoeba fragilis*			
	蓝氏贾第鞭毛虫	*Giardia lamblia*	六鞭毛科 Hexamitidae		
	梅氏唇鞭毛虫 肠内滴虫 中华内滴虫	*Chilomastix mesnili* *Embadomonas intestinalis* *Embadomonas sinensis*	曲滴虫科 Retortamonatidae		
	溶组织内阿米巴 哈门氏内阿米巴 结肠内阿米巴 波列基内阿米巴 微小内蜒阿米巴 布氏嗜碘阿米巴	*Entamoeba histolytica* *Entamoeba hartmanni* *Entamoeba coli* *Entamoeba polecki* *Endolimax nana* *Iodamoeba buetschlii*	内阿米巴科 Entamoebidae	叶足纲 Lobosea	
口　腔	齿龈内阿米巴	*Entamoeba gingivalis*			
脑	棘阿米巴	*Acanthamoeba* sp.	棘阿米巴科 Acanthamoebidae		
	福氏纳格里阿米巴	*Naegleria fowleri*	纳格里科 Naegleriidae		
红细胞	间日疟原虫 三日疟原虫 恶性疟原虫 卵形疟原虫	*Plasmodium vivax* *Plasmodium malariae* *Plasmodium falciparum* *Plasmodium ovale*	疟原虫科 Plasmodidae	孢子纲 Sporozoa	顶复门 Apicocomplexa
	巴贝虫	*Babesia* sp.	巴贝虫科 Babesidae		
有核细胞	刚地弓形虫	*Toxoplasma gondii*	弓形虫科 Toxoplasmotidae		
肺　泡	卡氏肺孢子虫	*Pneumocystis carinii*	未定		
组　织	肉孢子虫	*Sarcocystis* sp.	肉孢子虫科 Sarcocystidae		
小　肠	等孢子虫 隐孢子虫	*Isospora* sp. *Cryptosporidium* sp.	艾美虫科 Eimeriidae 隐孢子虫科 Cryptosporidae		
结　肠	结肠小袋纤毛虫	*Balantidium coli*	小袋科 Balantidiidae	毛基裂纲 Kinetofragminophora	纤毛门 Ciliophora

核仁小居中央。小滋养体较小，仅 12—30μm，内、外质分界不明显，内质中含有多个食物泡，但泡内无吞噬的红细胞，只含细菌或淀粉颗粒，细胞核的结构与大滋养体的相同。包囊圆形或卵圆形，直径 10—20μm，细胞核 1—4 个，核的结构与滋养体一样，在未成熟的 1—3 个核包囊中，常具有两端钝圆的杆状拟染色体 2 个，此为核蛋白体，另有 1 个糖原泡，但在成熟的 4 核包囊中，由于拟染色体和糖原泡内物质被利用而消失。扫描与透射电镜显示，滋养体表面呈波浪形，间有小梁突出，以及叶状伪足和丝状伪足。胞膜为单位膜结构，总厚度 12nm，胞膜外还有层绒毛状外被。胞质中有多个囊泡和食物泡，还有许多糖原粒，内质网呈泡状或管状，核糖体附着少。无线粒体与高尔基体。胞核为不规则圆形，核膜也为单位膜结构，核孔多个，核质颗粒状，染色质粒积聚成簇，核仁居中不规则形。包囊囊壁双层，厚 120nm，囊内含许多糖原粒和空泡，拟染色体由电子致密颗粒组成，核的结构与滋养体的相同。

生活史　溶组织内阿米巴的生活史基本过程是：包囊→小滋养体→包囊。当人吞食了污染食物或水中成熟包囊后，包囊不受胃酸破坏通过胃和小肠上段，但在胰蛋白酶等作用下，至小肠下段回盲部，包囊的囊壁变薄并出现小孔，囊内虫体从小孔逸出，脱囊的虫体随之分裂为 4 个单核的小滋养体，移行至结肠，定居于粘膜表面皱褶中，以肠粘液、细菌等为营养，不断以二分裂方式增殖，8—9h 分裂 1 次，在结肠的生理功能正常情况下，小滋养体随肠内容物下行，至横结肠以后，粪便逐渐成形，水分被吸收，小滋养体便停止活动，排出多余内涵物，缩小变圆，分泌囊壁形成单核包囊，再经核分裂发育为成熟 4 核包囊，随粪便排出体外，包囊亦可在体外发育成熟。包囊排出量极大，每人每日可排出百万个以上。当宿主受到感染、中毒、肠壁组织损伤或肠功能紊乱时，小滋养体常能依靠伪足运动和分泌物作用而侵入肠壁，吞噬红细胞和组织细胞，形成大滋养体。大滋养体以二分裂方式增殖，破坏肠壁组织形成溃疡，并可随溃破组织落入肠腔，再与血液、粘液混合随粪便排出，或者在肠腔中转变为小滋养体，再形成包囊排出体外，随粪便排出的大、小滋养体在体外很快死亡，不起传播作用。在肠壁组织中的大滋养体还可随血行至肝、肺、脑等脏器寄生，引起病变，但在组织中不能形成包囊。溶组织内阿米巴的感染遍及全球，尤其在亚、非、拉美地区更为严重。据中国部分地区报告，感染率在 0.52%—4.63% 之间。传染源主要是慢性病人和无症状的包囊携带者。

致病　溶组织内阿米巴的致病作用与虫株毒力、宿主的机体状态密切相关。虫株的毒力具有遗传特性，如阿米巴痢疾发病率高的热带地区虫株毒力较温带地区虫株强。近代用同工酶谱分析，发现其有 22 个酶株群，其中酶株群Ⅱ属强毒力株，Ⅵ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅻ、ⅩⅣ、ⅩⅩ酶株群属致病株，其余属弱毒或无毒株，不过对同工酶谱的稳定性尚有争议，有认为是可变的，同样认为虫株的毒力可变。该虫的致病作用，从超微结构显示，滋养体的丝状伪足对吞噬宿主的细胞和物质、附着与侵袭组织、释放毒素与接触溶解等方面都起重要作用；从其分泌酶与毒素表明，其所释出的胞内酶具有水解明胶、胶原纤维、酪蛋白和血红蛋白的作用，还分离到一种细胞毒素——肠毒素，为不耐热的蛋白质，在引起痢疾的发生具促进作用。从分子生物学研究提示，其质膜表面具有刀豆球蛋白 A(Con A)受体，并指出溶组织内阿米巴致病株具有较强的 Con A 凝集活性。还证明结合外膜上有种蛋白质，称阿米巴孔(amoebapore)，它能使接触的靶细胞形成离子通道，从而使靶细胞变形破坏。溶组织内阿米巴能否侵入组织，与宿主的机体状态相关，如肠道或全身感染的疾病，可影响宿主的非特异免疫功能，降低肠壁防卫能力，易引起发病，得病后也不易治愈。虽然感染者的血清中可检出特异性抗体 IgG、IgM、IgA 和 IgE，但这些抗体不具有保护性，不能抵御再感染。一般认为，宿主的免疫保护作用主要依靠细胞免疫，如肝阿米巴病患者的特异性细胞免疫增强，病情好转。Bhatti 等(1989)认为，直接的淋巴细胞毒性和依赖抗体的细胞介导的细胞毒机制可起重要作用。还证明巨噬细胞在抗感染中有作用，当用二氧化硅处理使巨噬细胞功能下降时，则所致病变加剧，易于扩散，而用卡介苗活化巨噬细胞时，则可使脓肿缩小，减少扩散。

溶组织内阿米巴大滋养体侵袭肠壁引起肠阿米巴病，常见部位在盲肠(占 87%)和升结肠(占 57%)，其次为直肠、乙状结肠和阑尾，严重时可累及全部结肠或部分回肠。早期粘膜受侵处坏死，由于虫体不断增殖，局部坏死逐步扩大，累及粘膜下层，形成了典型的口小底大的烧瓶状溃疡，溃疡底部污秽，周围有轻度组织反应，淋巴细胞和少数单核细胞浸润，溃疡与溃疡之间粘膜正常，由于溃疡病变可引起痢疾症状，从粪中可检查出活动的滋养体或包囊，并带有粘液和血。若病变进一步扩展，破溃肠壁血管或穿破肠壁，可并发肠出血或肠穿孔。在慢性期，由于溃疡反覆发生和愈合，可致纤维结缔组织增生，肠壁增厚，形成包块，称为阿米巴肿(amoeboma)。如阿米巴虫体随血行至肝脏，先引起血管内栓塞，导致血循环障碍，使肝组织坏死，虫体从血管内释出，引起灶性坏死，液化为小脓肿，一些小脓肿可融合为大脓肿，但形成较慢，多在肝的右叶，脓腔内含坏死溶解的肝细胞、血细胞、夏－莱晶体(Charcot-Leyden crystals)，故脓液呈果酱色。除肝外，肺、脑、皮肤、泌尿生殖道等也可受累，引起相应部位的病变和症状。

诊断　对肠阿米巴病的诊断，以病原学检查为主，常用粪便生理盐水涂片法查活动的滋养体，用 5% 碘

水溶液涂片法查包囊,还可用硫酸锌离心浮集包囊法、汞碘醛离心沉淀法与醛醚浓集法等提高检出效果。在有条件的实验室,可进行培养法,常用洛氏液－琼脂－血清培养基(LAS)。临床上还可用乙状结肠镜检查。对肝脓肿的诊断,除作穿刺取材涂片或培养法检查虫体外,可用血清学试验检测血清抗体,近代发展的检测抗原技术,不仅有助于确定现症患者,还能判断感染度和疗效考核。用粪便、肝脓液或血清为材料,以单克隆抗体、双抗体夹心酶标法检测,敏感性与特异性均强,值得试用。

非致病性阿米巴 是指一些寄生人体而不致病的阿米巴,计7种,因易与溶组织内阿米巴相混淆,故需鉴别。

致病性自由生活阿米巴 是指一些营自由生活并能侵人人体引起致病的阿米巴。虽例数不多,但起病急,病死率高,现已引为注目。主要是下述2属虫种:

(1) 纳格里属阿米巴(Naegleria):主要有福氏纳格里阿米巴(*Naegleria fowleri*),它在水塘、泥土中营自由生活。滋养体椭圆形,大小22μm×7μm,伪足运动活泼,胞质颗粒状,内含数个空泡及收缩泡,胞核内有一个大而圆形的核仁,核仁与核膜之间呈一透明圈。有时可形成具有2—4根鞭毛的鞭毛型滋养体。包囊圆形,直径9μm,囊壁光滑,核单个,结构与滋养体相同。该虫经鼻腔感染,侵人大脑,引起原发性阿米巴性脑膜脑炎。

(2) 棘阿米巴属阿米巴(Acanthamoeba):也是致病的自由生活阿米巴,包括以下数种:柯氏棘阿米巴(*Acanthamoeba culbertsoni*)、多噬棘阿米巴(*A. polyphaga*)等,也可致脑膜脑炎或角膜溃疡、虹膜炎。其滋养体形态特征为虫体表面有多个棘状突起,细胞质细粒状,内含胞核1个,结构与纳格里属阿米巴的相似,并有食物泡与伸缩泡,但无鞭毛型。包囊圆形,囊壁外层皱缩不齐,在组织中可见包囊。

对这类阿米巴的检查,可从脑脊液或其病灶取材,作湿片检查活动的滋养体,或进行培养,对死亡病例,宜作尸检,以明确诊断。

鞭毛虫

鞭毛虫是以具有鞭毛运动细胞器为特征的原虫。寄生人体的鞭毛虫除危害严重的利什曼原虫和锥虫外,还有毛滴虫属(*Trichomonas*)的阴道毛滴虫、人毛滴虫和口腔毛滴虫,贾第虫属(*Giardia*)的蓝氏贾第鞭毛虫等,现将后4种鞭毛虫分述如下。

阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*) 本虫寄生于阴道及尿道,引起滴虫性阴道炎及尿道炎。阴道毛滴虫滋养体梨形或椭圆形,大小为(7—23μm)×(5—12μm)。体前1/3处有一椭圆形细胞核。有前鞭毛4根,后鞭毛1根。后鞭毛向虫体后部作波浪状延伸,以非薄的膜和细胞质相连,形成波动膜,其长度仅为虫体的1/3—2/3,后鞭毛不游离于体外。虫体借其前端的4根鞭毛摆动而前进,并以波动膜的波动作螺旋式运动。轴柱贯穿虫体并从末端伸出,另有基染色杆和副基纤维等。

本虫生活史简单,在女性主要寄生在阴道后穹窿,亦可寄生于尿道、尿道旁腺等处;在男性主要寄生于前列腺及尿道。以二分裂法增殖,滋养体为感染期。

一般认为,阴道毛滴虫致病力往往与虫株毒力和宿主的生理功能状态有关。正常妇女阴道中由于乳酸杆菌存在,酵解阴道上皮细胞糖原产生乳酸,使阴道酸碱度维持在pH3.8—4.4之间,抑制其他细菌生长繁殖。阴道毛滴虫寄生在阴道,消耗糖原,从而影响乳酸生成,使阴道由酸性趋向中性或碱性,有利细菌繁殖,为毛滴虫寄生及致病创造条件,引起阴道炎。阴道毛滴虫感染还与宿主机体状态相关,卵巢功能减退、妊娠和月经前后,毛滴虫感染率和发病率较高。

从阴道分泌物或尿液查到虫体可确诊。常用悬滴法(生理盐水涂片法)、涂片染色法和培养法(肝浸汤或蛋黄浸液培养基)检查。

人毛滴虫(*Trichomonas hominis*) 该虫寄生于人体盲肠,其致病性待研究。本虫滋养体梨形,大小5—14μm,平均(7—8μm)×(7—10μm)。前鞭毛3—5根(一般4根)、后鞭毛1根附着于波动膜外缘,自虫体后端伸出成游离鞭毛,波动膜与虫体等长,轴柱从后端伸出体外,核在虫体前端,椭圆或圆形,胞质内有食物泡,泡内多含细菌。

人毛滴虫寄生于人体或某些灵长类动物的盲肠,它不侵人肠粘膜。在刚排出的腹泻粪便中,虫体运动较快,伪足运动明显。本虫以纵二分裂法繁殖。粪便直接涂片法镜检或培养出虫体即可确诊。

口腔毛滴虫(*Trichomonas tenax*) 本虫寄生于人口腔、牙垢或龋牙蛀穴处,但与口腔疾患无直接关系。滋养体形态变化较大,典型的为卵圆形,大小7.1μm×4.7μm,前鞭毛4根,波动膜和基染色杆短于体长,轴柱纤细,向后伸出体外。核卵圆形,位于虫体前端,以纵二分裂法繁殖。该虫为世界性分布。传染源为人和某些灵长类动物,经接触、飞沫或食物传播。检查可采用牙龈周围刮取物生理盐水涂片镜检或培养。预防为保持口腔清洁和注意个人卫生。

蓝氏贾第鞭毛虫(*Giardia lamblia*) 亦称梨形鞭毛虫或贾第虫,寄生人体小肠,引起贾第虫病,临床表现以腹泻为主要症状,是旅游者腹泻重要病原之一。

本虫生活史分滋养体和包囊两期。滋养体长9—21μm,宽5—15μm,厚2—4μm,呈倒置的纵切半梨形,前端钝圆,后端尖细,背面隆起,腹面扁平,腹面前半部向内凹陷,形成吸盘。虫体左右对称,按其位置有前、

后、腹、尾鞭毛各1对,细胞核1对,卵圆形,泡状。1对支撑虫体的轴柱纵贯虫体前后,轴柱中部有1对爪月形中体。包囊椭圆形,大小(8—12μm)×(7—10μm),核2—4个,囊壁和虫体间有明显的空隙,囊内可见由轴柱与鞭毛盘绕组成的细丝。

蓝氏贾第鞭毛虫的成熟4核包囊是感染期,它随污染食物和饮水进入人体,至十二指肠脱囊,形成1对滋养体,寄生于十二指肠,次为空肠或胆囊。滋养体吸附肠壁,以渗透方式或胞饮摄取营养。进行二均分裂繁殖。当滋养体落入肠腔,随食糜到达回肠后段和结肠,可形成包囊,随粪便排出体外而成为传染源。一个带包囊者一昼夜可排出包囊9亿个。海狸为重要保虫宿主。包囊通过污染食物和水经口感染。包囊在外界抵抗力很强,水中可存活1—3个月,在含氯0.5%的水中可活2—3日,一般自来水中的余氯量不能杀死包囊。

本虫的致病机制尚未完全阐明。贾第虫的分类复杂,现认为可能有3株,即人株、犬株与鼠株。致病性可能与虫株、感染量、肠道微生物(病毒、真菌、细菌)的协同作用有关。胃酸、免疫球蛋白缺乏,特别是分泌型IgA不足,可增强宿主易感性,延长病程,使病情加重。近年用扫描电镜观察,发现本虫可侵入肠粘膜,破坏微绒毛。原虫的机械刺激引起肠粘膜充血、水肿、浅表溃疡,妨碍宿主消化和吸收功能而致病。受染者的十二指肠和空肠液分泌性IgA及双糖酶(特别是乳糖酶和木糖酶)含量均降低。双糖酶的降低可导致症状发生。

主要用粪便生理盐水涂片法,检出虫体确诊。粪检在第一周往往阴性,只有在发病14日后才能获得阳性结果。作碘液涂片查包囊,包囊排出呈间歇性,故需反覆检查。十二指肠引流液检查或肠检胶囊法(enterotest capsule)的应用可提高检出率。酶联免疫吸附试验有较高敏感性与特异性,间接血凝试验操作简单,间接荧光抗体试验有较高阳性率,对流免疫电泳适于流行病学调查。

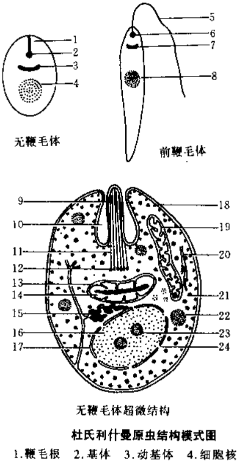
利什曼原虫

利什曼原虫(*Leishmania*)是利什曼病的病原体,以白蛉为传播媒介。利什曼原虫种类很多,在世界上分布不同,临床表现不一,能使人致病的主要有以下种类:杜氏利什曼原虫、热带利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫和巴西利什曼原虫。在中国流行的主要是杜氏利什曼原虫。

杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)是黑热病或内脏利什曼病的病原体。

形态　该原虫主要寄生于人体的脾、肝、骨髓、淋巴结和肠粘膜等单核巨噬细胞内,也存在于末梢血液中,其生活史具有两种不同形态,在人体内为无鞭毛体(amastigote),在白蛉消化道或培养基内为前鞭毛体(promastigote)。无鞭毛体很小,直径2.4—5.2μm,呈椭圆形或圆形,经瑞氏染液染色后,细胞质浅蓝色,内有细胞核一个,圆形呈紫红色,尚有一个细小杆状的动基体、一个点状的基体和由基体发出的鞭毛根。前鞭毛体呈梭形,长约11.3—15.9μm,前端较宽,后端渐细,前端有一根游离的鞭毛,长度约等于体长,细胞核位于虫体中部,其前有动基体和基体,活的虫体可见鞭毛挥动。

在透射电镜下,可见无鞭毛体外有表膜包绕,表膜分内、外两层,每层均为一单位膜,内层表膜内侧有一行排列整齐的管状纤维,称膜下微管,其总数77—81根。在虫体前端,胞质向内凹陷,形成空腔,其内藏有鞭毛,称鞭毛袋,是物质出入虫体的通道。鞭毛由鞭毛鞘及轴线构成,鞭毛鞘由虫体表膜延伸而成,轴线内的微管起始于基体。动基体腊肠状,横位于基体之后。内腔中有一束高度弯曲的DNA纤丝,与动基体长轴平行。细胞核较大,核仁多数为1个,少数为2个。虫体内另有高尔基体、线粒体及内质网等细胞器,见图。



杜氏利什曼原虫结构模式图

1.鞭毛根　2.基体　3.动基体　4.细胞核　5.鞭毛　6.基体　7.动基体　8.细胞核　9.鞭毛　10.鞭毛袋　11.成对的周围纤维　12.基体　13.动基体　14.DNA纤维　15.高尔基体　16.细胞核　17.核模　18.膜下微管　19.线粒体　20.内质网　21.RNA颗粒　22.类脂体　23.核仁　24.核孔

生活史　当雌性白蛉刺吸黑热病人的血液时,吸

入含无鞭毛体的单核巨噬细胞，1日后在白蛉胃内，无鞭毛体长出鞭毛，2日后转变为前鞭毛体，并进行繁殖。至6—7日，前鞭毛体到达口腔，此时白蛉若再吸人或动物血时，便可将前鞭毛体接种到皮下组织，部分虫体被中性粒细胞吞噬破坏，另部分虫体被巨噬细胞吞入。在巨噬细胞内，鞭毛脱落，虫体变圆，转变成无鞭毛体，在细胞内営二分裂繁殖。最后，巨噬细胞破裂，逸出的无鞭毛体又被其他的巨噬细胞吞噬，继续增殖，并被带往各内脏如肝、脾、骨髓、淋巴结。若白蛉叮咬患者，又可重复上述过程。

犬为本虫的保虫宿主，近年在北京郊区山地发现貉（*Nyctereutes procyomoides*）有自然感染杜氏利什曼原虫，其意义有待阐明。

从中国各地分离的杜氏利什曼原虫虫株的抗原性不完全一致，杂交瘤单克隆抗体试验证明，中国各地所分离的杜氏利什曼原虫均与世界各地区分离的杜氏利什曼原虫不同，提示中国的利什曼病可能起源在本国，而非从外国传入的。

致病 由于原虫在巨噬细胞内大量繁殖，导致巨噬细胞破裂，无鞭毛体逸出又侵人其他巨噬细胞。巨噬细胞的大量破坏和增生引起一系列病理变化。病变最严重的是脾、肝、骨髓、淋巴结，由于巨噬细胞增生、浆细胞增生而致脾肿大。脾功能亢进导致红细胞、白细胞及血小板减少，患者出现贫血、各种感染及出血倾向。肝肿大导致肝功能受损，白蛋白合成减少。浆细胞增生导致球蛋白增加，患者出现白/球蛋白比例倒置。肾上腺皮质功能减退可引起垂体促黑激素（MSH）分泌增加而导致皮肤色素沉着。患者面部、四肢、躯干的皮肤逐渐变为暗黑色，故本病称为黑热病，来自印度语 Kala-azar 即发热、皮肤变黑之意。本虫使感染者可获得免疫力，重复感染少见。

诊断 常用骨髓（多选取髂骨或脊突）穿刺法或淋巴结穿刺法，在穿刺液涂片内找到无鞭毛体确诊。亦可将材料接种在 NNN 培养基（Novy-McNealNicolle medium），观察有无前鞭毛体生长而确诊。血清球蛋白试验、补体结合试验、间接免疫荧光试验及酶联免疫吸附试验，亦可用于本病诊断。中国报告用单克隆抗体－抗原斑点试验检测黑热病人血清循环抗原获得成功，是免疫诊断新进展。

锥虫

锥虫（*Trypanosoma*）是人体锥虫病的病原体。寄生人体的有克氏锥虫、冈比亚锥虫和罗得西亚锥虫等3种，均分布于中国之外。锥虫病是世界六大热带病之一。

克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*） 是美洲锥虫病或恰加斯病（Chagas' disease）的病原体。

形态与生活史 在人体内，克氏锥虫有无鞭毛体和锥鞭毛体两期。无鞭毛体是圆形或椭圆形，直径约1.5—4μm，一般无鞭毛，具细胞核和动基体。它们在组织细胞内以二分裂进行增殖，而后组织细胞内充满了大量无鞭毛体，称假包囊。最后，无鞭毛体转变为锥鞭毛体，宿主细胞破裂，锥鞭毛体进入血流。锥鞭毛体纺锤形，外形呈C形为其特征，长约20μm，宽约2μm，有动基体、鞭毛及波动膜，游离鞭毛自核的后方发出，动基体较大。该期在人体内不增殖，锥鞭毛体可再侵人新的组织细胞，维持宿主体内的感染。当锥蝽吸血时，锥鞭毛体进入锥蝽体内，在中肠转变为上鞭毛体，最后在直肠发育成循环后期锥鞭毛体，当这种锥蝽吸血时，排出的粪便含有循环后期锥鞭毛体，可经皮肤伤口或粘膜侵入人体，这种传播方式称为后位传播或污染传播，以别于非洲睡眠病的前位传播或接种传播。

致病 锥虫侵人人体后，在入侵部位的皮下结缔组织出现炎症反应，局部形成结节，称为恰加斯肿（Chagoma）。以后，锥虫经血流或淋巴，播散至全身内脏组织，主要是肝、脾、淋巴结的巨噬细胞及心肌细胞，特别是心肌的感染最为严重。锥虫以无鞭毛体形式在细胞内大量增殖，形成假包囊，导致宿主细胞破裂，锥鞭毛体进入血流，因而在急性期，末梢血液内可发现锥鞭毛体，病人可有心肌炎等症状。在慢性期，心脏病变最严重，左、右心室明显肥大，心脏传导系统出现病变，可致心力衰竭，消化道出现异常的扩张和肥大，可有巨脏征（megadisease），如巨食管（megaesophagus）或巨结肠（megacolon）。这种病变的发生机制至今未明。本病潜伏期为7—14日。急性期表现为恰加斯肿，若锥虫经结膜侵入人体，可发生单侧眼眶周围水肿、结膜炎及耳前淋巴结炎，称 Romana 征，是美洲锥虫病的特有症状。

诊断 在急性期，血液中锥鞭毛体较多，采用新鲜血液封片检查活动的锥鞭毛体，或作厚、薄血涂片染色检查。亦可用氯化铵（最后浓度为0.083%）溶血离心后检查沉淀，或将血液接种在 NNN 培养基进行培养，该法较敏感，但较费时。在隐匿期或慢性期，血中锥虫很少，血涂片很难查到锥虫，可用锥蝽实验感染诊断法（xenodiagnosis），即用锥蝽直接或间接吸食受检者血液，10—30日后检查锥蝽肠内容物有无上鞭毛体或锥鞭毛体。此方法极灵敏，缺点是较费时，对操作者有一定危险性，病人也不欢迎。常用的血清学诊断方法有：补体结合试验、间接血凝试验、间接荧光抗体试验及 ELISA 等。

冈比亚锥虫（*Trypanosoma gambiense*） 是西非锥虫病或睡眠病的病原体。

形态与生活史 在人体血液内，它只以锥鞭毛体形式存在，其体形似叶，前端渐尖细，后端钝圆，体中部有一较大的核，近后端有扁圆形动基体。虫体一侧有

宽而波浪形的波动膜。鞭毛从基体发出，沿波动膜边缘向前延伸；至前端伸出，成游离鞭毛。锥鞭毛体呈多形性，有细长型、粗短型和中间型。细长型狭长，虫体长 20—40μm，游离鞭毛长达 6μm，动基体位于虫体后部近末端；粗短型短而宽，长 15—25μm，游离鞭毛 < 1μm 或无，动基体位于虫体近后端；中间型则介于两型之间，有游离鞭毛。在人体内，只有细长型才能繁殖，当虫血症上升时，细长型占大多数。粗短型可能是在宿主免疫反应影响下由细长型转变而来。当媒介舌蝇吸食感染者血后，粗短型锥鞭毛体被吸入肠中，并转变为细长的中肠型锥鞭毛体，再进入唾腺，发育为上鞭毛体，进行增殖，最后转变为循环后期锥鞭毛体。当感染舌蝇刺吸健康人血时，这些循环后期锥鞭毛体被注人人体皮下组织，转变为细长型，繁殖后进人血流。

致病　冈比亚锥虫每经 5—6 日，就发生抗原变异一次。这种抗原变异主要发生在虫体细胞质膜外面的外被，即糖蛋白层上。一个锥虫可以有 100 到 1000 个不同的变异的表面糖蛋白或称变异体抗原，分子量约为 65 000。这种特性使锥虫能逃避宿主的免疫作用，而在宿主体内长时间寄生。锥虫的另一类抗原是虫体的体内抗原，例如各种酶和结构蛋白质，它们是不同株或种的共同抗原，可用于免疫诊断。由于变异体抗原的不断产生和刺激，B 淋巴细胞大量增生，导致免疫球蛋白 IgM 的大量增加及免疫复合物的出现，引起锥虫病的许多病理变化，如血管的免疫病理损伤、刺激激肽及其他介质的产生及出现肾小球肾炎等。晚期可发生脑病变。

诊断　取病人血液、硬性下疳或淋巴结穿刺液、脑脊液作直接涂片，或染色后镜检，发现锥虫便可确诊。在疾病后期，由于虫体较少，可用浓集法，如毛细管血液标本离心沉淀法及阴离子交换浓集法等。免疫荧光试验和酶联免疫吸附试验对诊断本病有特异性，可用于血滴滤纸片法。近年来开展一些技术上更简单而特异性更高的方法，如间接血凝试验及卡片直接凝集试验(ATT)等。

罗得西亚锥虫(*Trypanosoma rhodesiense*)　本虫的形态和生活史与冈比亚锥虫相同，但其分布远较冈比亚锥虫为局限，只在非洲东部，每年新发病例约 2000 例。中国赴非洲人员已有感染的报道。人是主要传染源，动物宿主，特别是羚羊及野猪亦起一定作用，牛有时也被感染。传播媒介主要是刺舌蝇(*Glossina morsitans*)、淡足舌蝇(*G. pallidipes*)和 *G. swynnertoni*。它们存在于热带大草原的丛林地区，主要侵犯有蹄类动物，偶而侵袭人。本虫引起急性睡眠病，发展迅速，症状严重，晚期疗效差。病理变化与冈比亚锥虫病相同，往往在神经系统症状出现前，疾病已发展到极期。如不加治疗，患者必将死亡。其所致锥虫性下疳症状更明显而严重，常有高热、心动过速、心律不齐及早搏等，Winterbottom 征常缺如，中枢神经系统病变的体征出现较早，病情经过急剧，患者常在数周至数月内死亡。

诊断与冈比亚锥虫病相同，但患者血液中虫数更多，易于检出。检查肿大的淋巴结穿刺液，是最好的诊断方法。用患者血液、淋巴结穿刺液或脑脊液接种实验动物(大鼠、小鼠)腹腔，动物更易感染。

孢子虫

孢子虫(Sporozoa)是不具备特殊运动细胞器的原虫。寄生人体的孢子虫种类繁多，除严重对人致病的疟原虫和对人畜危害的弓形虫外，还有卡氏肺孢子虫、隐孢子虫、肉孢子虫、等孢球虫、巴贝虫等。

卡氏肺孢子虫(*Pneumocystis carinii*)　简称肺孢子虫，是寄生于肺部引起肺孢子虫性肺炎的原虫。本病多发生于早产儿、婴幼儿、免疫缺陷或使用免疫抑制剂的患者。

生活史　肺孢子虫的分类地位尚未确定，其生活史和形态也不完全清楚。现知其发育阶段分：小滋养体、大滋养体、包囊前期和包囊期，均在宿主肺泡内完成。小滋养体从包囊逸出，为单核虫体，外围以薄的细胞膜，小滋养体逐渐长大，形成形状不规则的大滋养体，通过二分裂、内芽殖法或接合生殖方式进行繁殖。尔后细胞膜增厚，开始形成囊壁，进入囊前期，随后核进行分裂，每一核围一团细胞质，形成囊内小体或称子孢子，囊壁继续增厚形成包囊。成熟包囊内含 8 个囊内小体。经吉姆萨染色，成熟包囊的形态为圆形或椭圆形，直径 5—10μm，外围以囊壁，内含囊内小体 8 个。囊内小体呈半月形，大小约 1μm×(2—3μm)，胞质呈蓝色，核呈红色。肺孢子虫分布于全世界，估计人群感染率为 1%—10%，但多为隐性感染。当机体免疫力下降时可导致肺孢子虫性肺炎。

致病　中国台湾、北京、上海、四川等省、市、地区均有病例报告，至今已超过 30 例。近年由于艾滋病出现和免疫抑制剂的应用，肺孢子虫性肺炎的发病率显著增高，据报道晚期艾滋病患者有 60% 合并肺孢子虫性肺炎，成为患者的直接死因。肺孢子虫除感染人外，也寄生于鼠、狗、猫、兔、豚鼠、猪、羊、马、猴和狐等动物。本病经呼吸道传播可能性最大。该虫寄生在肺泡内，当机体免疫功能低下时才能大量繁殖，引起炎症反应，形成大量粘稠的泡沫状渗出物，内含成堆虫体及其崩解物，充满肺泡及小支气管，阻碍了肺泡气体交换。肺泡间隔上皮增生，间质增宽，其中有大量细胞浸润。婴幼儿患者以浆细胞浸润为主；儿童或成年患者以淋巴细胞浸润为主，巨噬细胞和嗜酸粒细胞可见，中性粒细胞甚少见。病变部位大多限于肺部，极少数可播散至其他器官。本病病死率很高，在 20%—60% 之间。

病程约 12—34 日。随着病程进展，症状加剧，如不及时治疗，多数病例因呼吸衰竭，在数周内死亡。

诊断　肺孢子虫性肺炎以查获包囊为确诊依据。①病原检查：收集痰液或用喉镜、支气管肺灌洗法收集下咽部及支气管分泌物，作涂片用吉姆萨染色或甲苯胺蓝染色法查包囊，或经肺穿刺活组织检查或开胸取肺活组织，作印片或切片，染色查包囊。②血清学检查：间接荧光抗体试验和补体结合试验可作辅助诊断。③对可疑病例而痰检阴性，又不宜作肺组织活检者，可及早作试验性治疗。

隐孢子虫（*Cryptosporidium*）　是寄生在哺乳动物的肠道引起隐孢子虫病的原虫。该病为人、畜共患病，1976 年首次报道人体病例。寄生人体的虫种有小隐孢子虫（*Cryptosporidium parvum*）和鼠隐孢子虫（*C. muris*）。

生活史　虫体很小，其卵囊呈圆形或椭圆形，直径约 2—6μm，内含 4 个裸子孢子和一团残留体。本虫在单宿主体内完成其生活史。寄生于宿主胃肠道上皮细胞表面，卵囊随粪便排出即具感染性，被宿主吞食后，囊壁被消化，子孢子逸出，在上皮细胞表面发育为滋养体。滋养体经核分裂而形成含 8 个裂殖子的裂殖体。裂殖子释出后附着于其他上皮细胞，进行裂体增殖，第二代裂殖子发育并形成雌、雄配子体，再形成雌、雄配子。两者结合形成合子，后者再发育成卵囊。卵囊随粪便排出体外，再重复其生活史。完成整个生活史周期约需 13—15 日。隐孢子虫呈世界性分布，中国南京、重庆等地均有病例报告。隐孢子虫在动物中分布尤为广泛。传播途径可经直接接触或经口传播。

致病　隐孢子虫病的严重程度主要取决于宿主的免疫功能。①免疫功能健全者的隐孢子虫病：临床表现为胃肠炎症状，主要为大量水样腹泻，每日 5—10 次，无血或粘液，伴有轻度上腹部肌痉挛、疼痛、厌食、恶心和呕吐，偶有低热。腹泻往往能自愈，病程 1—2 周，最长 1 个月，也有少数症状轻微或无症状。②免疫缺陷者的隐孢子虫病（约 50%艾滋病患者伴有本虫感染）：持续性的霍乱样水泻最为常见，常伴有呕吐和痉挛性腹痛，腹泻重者大便水样或脂肪泻，可多达每日 70 次，水泻量每日达 12—17L，易导致严重脱水，体重明显减轻，电解质紊乱和营养不良，特别是对木糖和维生素 B_{12}吸收不良。多数病例预后差，往往死于并发其他机会性感染。

诊断　隐孢子虫病的诊断主要依靠粪便检查卵囊，因虫体小，似酵母，用常规粪检法易漏检。常用方法：①浓集法：蔗糖漂浮法或醛醚沉淀浓集法，收集材料作碘液染色涂片检查。②特殊染色法：用金胺-酚染色法和改良抗酸染色法，或两法结合染色，结果满意。其优点能有效地排除非特异性染色颗粒，以排除检查卵囊时的干扰，且可直接在光镜下观察，提高检出速度和准确性。

肉孢子虫（*Sarcocystis*）　是引起人体肉孢子虫病的原虫。寄生于人体并以人为终宿主的肉孢子虫有 2 种：猪-人肉孢子虫（*Sarcocystis suihominis*）和牛-人肉孢子虫（*Sarcocystis bovihominis*）。前者的中间宿主为猪，后者为牛，这两种统称为人肠肉孢子虫。此外，以人为中间宿主，在人肌肉组织中形成肉孢子囊的为人肌肉肉孢子虫，其终宿主尚不清楚。

生活史　肉孢子虫的终宿主为食肉类动物，中间宿主为牛、马、兔等食草动物及猪、鼠等杂食动物。终宿主吞食了中间宿主肌肉中的肉孢子囊后，缓殖子（滋养体）逸出，侵入小肠固有层，直接形成配子。雌、雄配子结合形成卵囊。成熟卵囊内有 2 个孢子囊，每个孢子囊含 4 个子孢子。卵囊破裂排出孢子囊。排入粪便中的孢子囊呈椭圆形，透明无色，大小为（13.6—16.4μm）×（8.3—10.6μm），通常为单个，偶见未破裂的卵囊内含 2 个孢子囊。卵囊或孢子囊进入中间宿主消化道，子孢子逸出，穿过肠壁随血流散播，在许多器官的血管壁内皮细胞中形成裂殖体，经若干代的裂体增殖后，裂殖子才侵入肌肉组织，发育为肉孢子囊。肉孢虫囊呈圆柱形或纺锤形，大小差别很大，通常为（1—5cm）×（0.1—0.2cm），囊壁光滑，囊内形成很多间隔。成熟的肉孢子囊内有许多香蕉形的缓殖子，大小为（6—15μm）×（2—4μm），前端较尖，后端钝圆，核位于近后端。

肉孢子囊造成的病理损害不严重，但囊壁破裂释放出的肉孢子毒素可作用于神经系统、心脏、肾上腺、肝和小肠。中国山东、甘肃、西藏、云南等省、区均有病例报告。

诊断　人肌肉肉孢子虫病诊断主要靠组织活检；人肠肉孢子虫病诊断可用粪便直接涂片法或浓集法查卵囊或孢子囊。

等孢球虫（*Isospora*）　是人体等孢球虫病的原虫。寄生于人体的有 2 种：贝氏等孢球虫（*Isospora belli*）和纳塔尔等孢球虫（*Isospora natalensis*）。前者引起人体的球虫病并不常见，以热带较多，而居住在美国的艾滋病患者中并有等孢球虫感染达 15%；后者仅在南非发现 2 例。

形态与生活史　等孢球虫的形态，除在体外的卵囊较明确外，其余尚不清楚。贝氏等孢球虫的卵囊随人粪排出体外时，一般尚未成熟。卵囊呈长椭圆形，大小为（20—30μm）×（10—19μm），前端较窄，后端钝圆。囊壁两层，囊内有一球形细颗粒细胞质，其中有一透明的圆形核。卵囊经数日发育成熟，内含 2 个孢子囊，大小（14—19μm）×（7—12μm）。每个孢子囊内含 4 个半月形子孢子和一位于中央的残留体。纳塔尔等孢球虫的卵囊略呈圆形，大小为（25—30μm）×（21—24μm），内含 2 个椭圆形的孢子囊，每个孢子囊内有 4 个半月形

子孢子，无囊壁。卵囊在体外发育成熟约需1日。有关寄生于人体的等孢球虫生活史至今仍不清楚，一般认为它们的生活史是直接发育，不需要中间宿主。人是由于食入成熟卵囊而感染。子孢子在小肠上段脱囊，并侵入小肠上皮细胞，进行裂体增殖，裂殖体成熟后，裂殖子逸出，部分裂殖子侵入附近肠上皮细胞继续进行裂体增殖，另一部分裂殖子侵入上皮细胞进行配子生殖，形成雌、雄配子，经受精形成合子，最后形成卵囊。肠上皮细胞破裂，卵囊进入肠腔，随粪便排出体外。

诊断　等孢球虫病的诊断可用粪便直接涂片法或浓集法查卵囊，必要时可作十二指肠引流或肠粘膜活检。

巴贝虫（*Babesia*）　是引起哺乳动物巴贝虫病的病原体，由蜱传播。寄生人体的虫种有：牛巴贝虫（*Babesia bovis*）、双芽巴贝虫（*Babesis bigemina*）、马巴贝虫（*Babesis equi*）和田鼠巴贝虫（*Babesia microti*），以田鼠巴贝虫最多见。

疟原虫

疟原虫（*Plasmodium*）　是寄生在人的红细胞和肝细胞内引起疟疾的原虫，共有4种：间日疟原虫（*Plasmodium vivax*）、恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）、三日疟原虫（*Plasmodium malariae*）和卵形疟原虫（*Plasmodium ovale*），相应引起间日疟、三日疟、恶性疟和卵形疟。中国以间日疟、恶性疟为多见。

生活史　疟原虫的生活史有宿主转换和世代交替的特征。人和雌性按蚊作其宿主，在人体内进行裂体增殖及配子生殖的开始，而在蚊体内则进行配子生殖和孢子生殖。

人体内发育过程　疟原虫在人体内发育增殖经历两期，即在肝细胞内以及在红细胞内的发育过程。①红细胞外期：简称红外期，当体内含有成熟子孢子的雌性按蚊刺吸人血时，其唾腺中的子孢子随唾液进入人体，约经30min侵入肝实质细胞，以肝细胞质为营养，逐渐增大，进行裂体增殖，形成红外裂殖体。此期在间日疟原虫约需8日，其成熟红外裂殖体直径为42μm，含裂殖子约1.2万个；恶性疟原虫约需6日，裂殖体直径约60μm，含裂殖子约4万个；三日疟原虫约需11—12日，裂殖体直径约48μm，含裂殖子1.5万个；卵形疟原虫约需9日，裂殖体直径约80μm，裂殖子约1.5万个。红外裂殖体成熟后，破坏肝细胞，裂殖子逸出进入血循环。一部分裂殖子被巨噬细胞吞噬消灭，一部分侵入红细胞开始红细胞内期的发育。多数学者认为子孢子具有遗传学上不同的两个型，即速发型与迟发型，两型子孢子同时进入肝脏后，速发型子孢子首先完成红外裂殖体的发育过程，引起短潜伏期的临床发作；而迟发型子孢子则视种株的不同而经过一段时间的休眠状态后，开始发育并完成红外裂殖体的发育过程，引起长潜伏期的临床发作或复发。在肝细胞内处于休眠状态未分裂的疟原虫称为休眠子。②红细胞内期：简称红内期。红外裂殖子侵入红细胞后，首先形成环形体，亦称小滋养体，为早期滋养体，逐渐发育成大滋养体，称为晚期滋养体。之后，核开始分裂，形成裂殖体前期。随着疟原虫的发育，核分裂的数目也增多，达到一定数目停止，胞质随之分裂，最后，分裂的一小部胞质包绕一个细胞核，形成裂殖子（merozoite）。裂殖体（schizont）成熟后破坏红细胞，放出裂殖子，一部分裂殖子被巨噬细胞吞噬，一部分再侵入正常红细胞继续进行裂体增殖。恶性疟原虫的裂体增殖后期在内脏微血管内进行，故外周血液一般只见环形体。还有一部分裂殖子进入红细胞逐渐发育为雌、雄配子体。4种疟原虫红内期裂体增殖时间不同：间日疟原虫和卵形疟原虫为48h，恶性疟原虫为36—48h，三日疟原虫为72h。③配子体（gametocyte）的形成：裂殖子进入红细胞后，不再进行裂体增殖而逐渐发育为雌（大）配子体（macrogametocyte）或雄（小）配子体（microgametocyte），这是疟原虫有性生殖的开始。雌、雄配子体如被适宜的按蚊随同血液吸入蚊胃，即可继续发育，进行有性生殖。如没有机会进入蚊体，在人体内经30—60日便衰老变性，被吞噬细胞消灭。

按蚊体内的发育过程　疟原虫随血液进入蚊胃，只有雌、雄配子体能继续发育。雌配子体的核进行染色体的减数分裂，发育为雌配子。雄配子体核分裂成4—8块，胞质也向外伸出4—8条细丝。不久，每一小块胞核进入一条细丝，形成4—8个雄配子。雌、雄配子在蚊胃内受精，形成圆形的合子。合子很快变为长形并能蠕动的动合子。动合子穿过蚊胃壁，停留在外层弹性纤维膜下，体形变圆并分泌囊壁，形成囊合子即卵囊。卵囊逐渐长大并向蚊胃壁外突出呈瘤状。卵囊的核反覆分裂，胞质也随之分裂，最后每一个核的周围都有胞质围绕，形成许多梭形的子孢子或称孢子体。一个蚊虫胃壁上卵囊的数目可几个至数十个，甚至180个。一个卵囊内可有1000—10000个子孢子。卵囊成熟后，子孢子可从囊壁的微孔主动钻出或当卵囊破裂后散出，经血腔进入唾腺。子孢子是疟原虫的感染期。当媒介按蚊再度刺吸人血时，唾腺里的子孢子便随唾液进入人体，重复其在人体内的发育繁殖。

形态　(1) 薄血膜中疟原虫的形态：经瑞特或吉姆萨染色后，细胞质呈蔚蓝色至深蓝色，不着色部分呈空泡状。核呈红色至紫红色。疟色素呈黄褐色或黑褐色。4种疟原虫的形态鉴别特征见表。

(2) 厚血膜中疟原虫的形态：厚血膜中疟原虫的形态与薄血膜中有较大差异。由于血液干燥后引起虫体皱缩，常使空泡消失，胞质缩小变形。厚血膜血量

薄血膜中四种人体疟原虫形态特征

（吉姆萨或瑞特染色）

特征	间日疟原虫	恶性疟原虫	三日疟原虫	卵形疟原虫
环形体（小滋养体）	较大，约为红细胞直径的1/3；环粗大；核1或2个；一个红细胞内寄生2个环形体不如恶性疟原虫多见	约为红细胞直径的1/6；环纤细；核1—2个；一个红细胞内常寄生2个环形体	约为红细胞直径的1/3；环较粗；核1个	似三日疟原虫
晚期滋养体（大滋养体）	虫体不规则，较大；阿米巴样空泡明显；疟色素颗粒细小，黄褐色	体小，圆形，空泡小；早期疟色素颗粒细小，金黄色，晚期结成块状，黄褐色（此期在末梢血液中很少见）	常呈带状，空泡小；疟色素颗粒粗大，深褐色，常沿虫体边缘分布	常呈圆形；空泡小；疟色素颗粒较粗大，棕黄色
裂殖体前期	圆形或不规则；核分裂为2个以上；空泡消失，疟色素颗粒分布不匀	圆形；核分裂2个以上；疟色素集成团块（此期在末梢血液中很少见）	圆形；核分裂2个以上；疟色素颗粒散在，分布不匀	似三日疟原虫
裂殖体	大于正常红细胞，裂殖子12—24个，通常16个，排列不规则；疟色素颗粒常集于一侧，黄褐色	小于正常红细胞，裂殖子较小，8—36个，通常8—18个，排列不规则；疟色素呈团块状，黑褐色（此期在末梢血液中很少见）	小于正常红细胞；裂殖子较大，6—12个，通常8个，排列成一环；疟色素颗粒常集中于中央，深褐色	似三日疟原虫，但裂殖子稍大
雌（大）配子体	大于正常红细胞，圆形，核小，致密，深红色，偏于一侧，胞质深蓝色；疟色素散在	新月形，两端较尖；核小致密，深红色，位于中央；胞质深蓝色；疟色素块围于核周	小于正常红细胞，圆形；核小，深红色，偏于一侧；胞质深蓝色，疟色素散在，颗粒较粗大	似三日疟原虫，但稍大
雄（小）配子体	大于正常红细胞，圆形；核大，疏松，浅红色，多位于中央；胞质浅蓝色，疟色素散在	腊肠形，两端钝圆；核大疏松，淡红色，位于中央；胞质浅蓝色；疟色素块围于核周	小于正常红细胞，圆形；核大而疏松，浅红色，位于中央；胞质浅蓝色；疟色素颗粒散在分布	同三日疟原虫
被寄生的红细胞	胀大、色浅；薛氏点鲜红色、细小，数多	大小正常、色稍紫；茂氏点紫红色，粗大，数少	大小正常或缩小，色正常；偶见西门氏点，淡紫红色，细小	正常或稍胀大，圆形或卵圆形，或边缘呈锯齿状；薛氏点较间日疟原虫粗大，数多

多，红细胞相互重叠，故所见的疟原虫有侧面、折叠、重叠等现象，虫种鉴别比较困难。

流行情况 疟疾分布甚广，从北纬60°至南纬40°线之间均有疟疾分布，世界卫生组织把疟疾列为头号寄生虫病。在中国，40年代前疟疾主要分布在云南、贵州、海南岛以及长江以南地区。从70年代起，疟疾分布形势发生了很大变化，疟疾主要流行于中原五省即山东、河南、湖北、江苏和安徽。据分析，疟疾发病率高低依次为海南、安徽、云南、四川、湖北，以间日疟多见。恶性疟主要分布在海南、云南等省。三日疟已很少见。

致病 疟原虫生活史的致病阶段主要是红细胞内期。红细胞外期原虫对肝细胞虽有损害，但常无明显临床症状。红细胞内疟原虫的裂体增殖可引起周期性寒热发作，称疟疾发作。几次发作后，可出现贫血及脾肿大，有的严重者还引起凶险型疟疾、疟性肾病、黑尿病等。

（1）潜伏期：从疟原虫侵入人体到出现疟疾发作期间为潜伏期，它包括疟原虫红细胞外期发育成熟时间，与红细胞内期的无性体经几代的增殖达到一定数量所需时间，或直接经红细胞内期增殖到一定数量原虫所需时间。潜伏期的长短取决于疟原虫种类、虫株、感染数量与方式，机体免疫力，以及患者是否服过抗疟药等。间日疟短潜伏期虫株为8—31日，平均14日，长潜伏期虫株为6—12个月；恶性疟的潜伏期为7—27日，平均12日；三日疟为28—37日，平均30日；卵形疟为11—16日。

（2）发作：疟疾的发作与红细胞内期裂体增殖有

关。发作的原因主要是红细胞内期裂殖子胀破红细胞，裂殖子和疟原虫的代谢产物、残余和变性的血红蛋白及红细胞碎片等进入血流，其中相当一部分可被多形核白细胞及单核－巨噬细胞系统的细胞吞噬，刺激这些细胞产生内源性热原质，后者与疟原虫代谢产物共同作用下引起发热。引起疟疾发作需血中的虫体密度达到发热阈数：间日疟原虫为10—500个/mm^3，恶性疟原虫为500—1300个/mm^3，三日疟原虫为140个/mm^3。典型的疟疾发作表现为周期性的寒战、发热和出汗退热三个连续阶段，这种周期性特点与红细胞内期裂体增殖的周期一致。间日疟原虫和卵形疟原虫红内期周期为48h，故其发作为隔日一次；恶性疟原虫红内期周期为36—48h，故恶性疟起初发作隔日一次，之后出现每日发作或间歇期不规则；三日疟原虫红内期周期为72h，故为隔2日发作一次。初发的间日疟和三日疟在早期往往呈不规则发作，以后转为典型的有规律的周期发作。此外，在同种疟原虫重复感染或不同种疟原虫混合感染时，疟疾发作的周期性也不明显。发作次数主要取决于治疗适当与否及机体免疫力增强速度。未经治疗的无免疫力的初发病人，可连续发作数次至十余次，若无重复感染，随着发作次数的增多，机体对疟原虫产生免疫力，大部分疟原虫被消灭，发作自然停止。

疟疾发作停止后，如体内仍有少量残存的红内期虫体，在一定条件下可重新大量增殖起来，再次引起疟疾发作，称为再燃（recrudescence）。疟疾初发后红内期虫体已被消灭，但经过一段时间的潜隐期，又出现原虫血症及疟疾发作，称为复发（relapse）。不论再燃或复发，都和不同种株疟原虫的遗传特性有关，如恶性疟原虫和三日疟原虫都不引起复发，只有再燃；而间日疟和卵形疟则既有再燃又有复发。

疟疾发作几次后，可引起贫血，尤以恶性疟为甚，因为恶性疟原虫侵犯各期红细胞，繁殖数量大，破坏红细胞较严重。疟疾发作次数越多，病程越长，贫血越重。疟疾贫血的原因，除了红内期疟原虫直接破坏红细胞外，还与下列因素有关：①脾功能亢进：疟原虫感染后脾中巨噬细胞数量增多，吞噬能力加强。巨噬细胞不仅吞噬受原虫感染的红细胞，还吞噬未受感染的红细胞。由于血红蛋白被疟原虫转化为疟色素被吞噬后，含铁血红素沉着于单核－巨噬细胞系统中，铁不能被重复利用也加重了贫血程度。②骨髓中红细胞的生成障碍。③免疫病理的原因：在疟疾感染时，疟原虫抗原与患者体内的抗体结合，形成抗原抗体复合物，并与血浆中的补体结合，使之具有自身抗原性，产生对补体的抗体即免疫胶固素（immunoconglutinin），胶固素与结合在红细胞上的补体发生作用时，可促使红细胞易于被吞噬。

疟原虫和疟色素刺激巨噬细胞，使巨噬细胞增生，引起脾肿大。反覆发作或多次感染疟原虫者脾脏肿大明显，可达脐下，其重量可增到500g，甚至1 000g以上，质脆而易破裂，引起出血。由于疟色素沉积，脾脏呈青砖色。在恶性疟暴发流行时期，可能发生凶险症状，如脑型、超高热型、厥冷型、胃肠型等。其中以脑型较多见。间日疟偶尔可出现脑型疟。由于患者体内IgG和IgM抗体与疟原虫抗原形成免疫复合物，沉积于肾小球的毛细管基底膜上引起肾损害。在三日疟患者中较多见。长期未愈的部分患者，可出现肾病综合征，主要表现为全身水肿、腹水、蛋白尿及高血压，最后导致肾功能衰竭。在高疟区出现一种血红蛋白尿热，称黑尿病或黑水病。主要见于恶性疟患者，尤其是无免疫力的人进入疟区后，反覆发生疟疾而未彻底治愈者。

免疫 疟疾的免疫有先天性免疫和获得性免疫。例如西非黑人和美国黑人中，由于大多数居民的Duffy血型是阴性基因型，他们对间日疟原虫的感染具有先天性抵抗力。此外，镰状细胞贫血患者，对恶性疟原虫的感染有一定程度的不感受性，疟疾的获得性免疫不仅存在种、株的特异性，还具有同株在不同发育阶段的特异性。其免疫状态表现为带虫免疫，即疟疾经过连续发作停止后，体内疟原虫的数目维持在低水平，但未被消除，对重复感染具有免疫力；这种免疫维持时间不长，随着疟原虫从人体内消失而逐渐消失。

实验室检查 (1)病原检查：在血涂片中查到疟原虫是确诊疟疾的依据。从耳垂采血制作薄血膜与厚血膜，用吉姆萨或瑞特染色。在薄血膜检查是把血液推成一层细胞厚度的薄膜。薄血膜上疟原虫形态易识别，但轻度感染时不易找到虫体。厚血膜检查是把血液涂成数层细胞厚度的血膜，溶去血红蛋白后染色。在厚血膜上一个视野可等于薄血膜20—25个视野。疟原虫集中易于检出，并节省时间。但厚血膜上的红细胞已被溶解，不能见到受染红细胞形态改变的特点；同时，疟原虫形态也有改变，鉴别虫种较困难。近年来，应用1/万的荧光素吖啶橙染色，以荧光显微镜检查，可提高检出率。

(2) 免疫检查：主要用于流行病学调查。常用方法有3种：①间接荧光抗体试验。②间接血凝试验。③酶联免疫吸附试验：不需用显微镜，少主观性，抗原用量少，目前正在推广应用，但抗原的制备和保存条件要求高。此外，核酸探针技术已开始用于恶性疟原虫病原检测的研究。

弓形虫

弓形虫（*Toxoplasma gondii*）又称刚地弓形虫或非洲弓形虫，是引起弓形虫病的原虫。本病分布遍及全球，是一种重要的人畜共患病。人体多为隐性感染，但抵

抗力降低时可出现严重临床症状。

形态 弓形虫生活史中有5种不同的形态，两种在中间宿主体内，即速殖子和包囊；3种在终宿主体内，即裂殖体、配子体和卵囊。

(1) 速殖子：香蕉形或半月形，一端较尖，一端钝圆，一边较扁平，一边较弯曲。长4—7μm，最宽处2—4μm。吉姆萨染色后，细胞核单个呈红色，位于虫体中央稍偏后，细胞质呈蓝色，并有少量颗粒。速殖子在急性期常散在于腹腔渗出液及血液中，单个或成对排列。亦常见到数个至数十个集合在一个巨噬细胞内，称假包囊(pseudocyst)。

(2) 包囊：圆形或椭圆形，外有一层富有弹性的囊壁。囊内有数个至数千个缓殖子或称囊殖子。包囊直径5—100μm。缓殖子形态与速殖子相同。包囊在慢性期多见于脑、骨骼肌、视网膜及其他组织内。速殖子和缓殖子又统称滋养体。

(3) 裂殖体：在猫小肠粘膜上皮细胞内，早期含多个细胞核，成熟裂殖体圆形，直径12—15μm，内含香蕉形的裂殖子4—29个，呈扇形排列。

(4) 配子体：在猫小肠粘膜上皮细胞内。雄配子体圆形，直径约10μm，成熟后形成12—32个雄配子，新月形，具有2条鞭毛。雌配子体圆形，直径15—20μm，含1个细胞核。

(5) 卵囊：圆形或椭圆形，大小10—12μm，具2层光滑而透明囊壁。成熟卵囊含2个孢子囊，每个孢子囊含4个长形、微弯的子孢子。

生活史 弓形虫的生活史需要两个宿主，在中间宿主体内进行无性生殖，在终宿主体内进行无性生殖和有性生殖。弓形虫对中间宿主的选择极不严格，无论哺乳类、鸟类、鱼类、爬行类和人都可寄生。对组织亦无选择性，除红细胞外任何有核的组织细胞都可侵犯，但只有猫科动物如家猫等才能作为终宿主，且其裂体增殖及有性生殖的寄生部位，只限于小肠粘膜的上皮细胞内，而猫本身还可作为中间宿主。成熟卵囊被猫吞食后，囊内的子孢子在小肠中逸出，一部分穿过肠粘膜散播至各组织细胞内发育，但主要侵入小肠粘膜的上皮细胞，并在其中进行裂体增殖，成为含许多裂殖子的裂殖体。最后，上皮细胞破裂，逸出的裂殖子再侵犯其他上皮细胞，其中一部分重复进行裂体增殖，另一部分则发育为雌、雄配子体。雌、雄配子体继续发育形成雌、雄配子。经配子生殖后形成卵囊，上皮细胞破裂，卵囊落入肠腔后即随粪便排出体外。从猫食入卵囊经过发育至排出卵囊的时间为21—24日。卵囊随猫粪排出体外，经2—4日发育为具感染性的成熟卵囊，在适宜环境中，其感染力可维持1年以上。成熟卵囊如被中间宿主人、猪、牛等吞食后，子孢子在肠内从卵囊逸出，穿过肠壁随血流或淋巴侵入各种有核细胞内，以内二芽殖方式反覆增殖，在细胞内形成10个以上的虫体集合体，是为假包囊，囊内虫体即为速殖子，这在急性期常见。最后，被寄生的细胞破裂，速殖子散出又侵犯其他组织细胞。宿主产生的免疫力可使其繁殖减慢，并形成具弹性囊壁的包囊，囊内虫体即为缓殖子。包囊见于慢性期，是中间宿主中的最终形式，包囊在宿主体内可存在很长时间，甚至终生。除由猫排出的卵囊可感染中间宿主外，包囊也可为中间宿主之间的相互传播的主要形式，或动物间相互捕食或人吃了未熟的肉类而感染。猫也可因吞食了卵囊、假包囊、包囊、速殖子、缓殖子而感染。人感染弓形虫甚普遍，估计全世界平均感染率为25%—50%，个别地方高达93%，约有5亿—10亿人口受感染。中国各地人群血清抗体阳性率在0.7%—38.6%之间，平均为5.17%。已报道人体弓形虫病例超过100例。人和动物感染弓形虫甚为普遍的原因可能为：①弓形虫生活史中的多个时期均具感染性。②中间宿主和寄生组织的选择性不严格，与人关系密切的各种家畜如猪、牛、羊、猫、狗等均易受感染。③终宿主可有可无，在中间宿主之间可互相传染。④虫体在宿主体内保存时间长，对外环境的抵抗力强。

传染源主要是动物，其中猫是主要传染源。带包囊或滋养体的家畜和家禽也是重要传染源。传播途径分先天性和获得性两种。先天性可经胎盘或摄入羊水而感染，获得性感染主要是吃了有弓形虫包囊或假包囊的生肉或被弓形虫卵囊污染的水或食物。另有报道，可经与猫、狗等动物密切接触，通过飞沫、输血或器官移植等而感染。尤其是与接触传染源较多的人，如动物饲养员、屠宰工人和医务人员等较易受感染，孕妇、肿瘤病人、接受免疫抑制剂治疗病人和免疫缺陷者也易受感染。近年来，弓形虫病已成为艾滋病患者最常见并发症之一。

致病 由于弓形虫在细胞内增殖，大量破坏细胞，可引起组织的炎症反应、水肿、单核细胞和少数的多核细胞浸润，如大量破坏视网膜细胞可致视网膜炎，甚至失明。人体感染多为无症状者，但有时可产生严重症状。先天性弓形虫病只发生在母体原虫血症时。母体在怀孕前感染弓形虫者一般不传染给胎儿，但在怀孕期获得感染者，约有50%胎儿得到先天感染，在怀孕初期3个月内受染者症状较严重，常使胎儿发生广泛的病变而致流产、死产或婴儿出现弓形虫病症状，常见的有脑积水、小脑畸形、脑钙化灶、精神障碍、小眼球畸形、脉络膜视网膜炎等。经感染而能存活的儿童常有脑部先天性损害而遗留智力发育不全或癫痫。部分先天感染的婴儿无明显症状，仅表现血清抗体阳性，这类婴儿可在成年后才出现脉络膜视网膜炎。受感染的母体在产下一胎先天性感染的婴儿后，因本身已成为慢性感染者，故次胎罕见再有先天性感染。

实验室检查 (1) 病原检查：取患者的血液、骨

髓、淋巴结、脑脊液沉淀作涂片，用吉姆萨或瑞特染色后镜检，如查到虫体便可确诊，但成功率低，因此，可将上述材料接种小鼠，分离病原体，如第一代阴性，则应再传3代，2代间隔2—3周，也可取接种后2周动物血液检测抗体，协助诊断。

(2) 免疫学检查：①Sabin－Feldmen染色试验：此法具有特异、敏感与重复性强等优点。一般发病后10—14d出现抗体，且能持续多年，故用于早期诊断及流行病学调查。抗体效价1:8—1:64示慢性或既往感染，急性感染≥1:1024，本试验需用活虫，故非一般实验室所能采用。②间接荧光抗体试验(IFAT)：具有特异、敏感、快速与重复性强和方法简便等优点。本法可检测IgM和IgG抗体。IgM出现较早(病期7—8d)，持续数周或数月，偶有数年者。IgG出现略晚于IgM；持续达数年。IgM阳性多提示有近期感染，因其不能通过胎盘传给胎儿，故如婴儿IgM阳性，则示婴儿已受感染。唯应注意类风湿因子或抗核抗体阳性者可引起IgM假阳性。抗体效价：IgM与IgG阳性效价均为≥1:8，急性或慢性活动期分别为≥1:64与1:1024。现在国外已生产IFAT试剂盒。③间接血凝试验(IHA)：IHA抗体出现于感染后1个月左右，持续达数年。因其技术简单、快速、敏感，故中国使用较多，唯其重复性较差，以及吸附抗原的红细胞不稳定等缺点，应用时要注意。阳性效价为≥1:64，急性或慢性活动期≥1:1024。④间接乳胶凝集试验(ILA)：与IHA方法相似，但较IHA稳定，阳性效价为1:32。日本已生产试剂盒。⑤酶联免疫吸附试验(ELISA)：可检测IgM和IgG抗体，本法与染色试验符合率高，具有敏感、特异、操作简便等优点，唯稍欠稳定，且需酶标仪。还有青霉素酶的ELISA检测法、斑点－ELISA法、酶标金葡菌A蛋白(SPA)－ELISA法，对降低价格、简化检测手续、增加抗原稳定性等进行改进，各有其独特优点。⑥弓形虫血清循环抗原检测：应用免疫抑制剂，或其他原因抑制抗体反应的病人，或疾病早期检不出抗体时，可用其血清或体液，直接检测抗原以进行诊断。检测循环抗原的方法有：用抗血清标记SPA协同凝集试验；以弓形虫包被的乳胶颗粒凝集法，或ABC－ELISA法。

结肠小袋纤毛虫

结肠小袋纤毛虫(*Balantidium coli*)，是寄生人体最大的原虫，能引起结肠小袋纤毛虫病。

结肠小袋纤毛虫寄生于人体结肠，生活史分滋养体和包囊两期。滋养体呈长圆形或卵圆形，大小为(50—200μm)×(40—70μm)，体前端略尖有胞口，后端较圆有胞肛，体表披有无数纤毛，纤毛作有规律运动，使虫体能以较快速度旋转前进。胞口周围的纤毛较长，这些纤毛的运动可使颗粒状物质(淀粉粒、细菌、细胞碎片等)经胞口进入体内，由膜将食物包围形成食物泡。消化在食物泡内进行，残渣经胞肛排出。伸缩泡2个，有调节渗透压的作用。细胞核分大核和小核，大核为肾形，在其中部内凹处，有一球形小核。包囊圆形或椭圆形，直径45—75μm。囊壁厚而透明，淡黄或浅绿色。新形成的包囊可清晰见到滋养体在囊内活动。结肠小袋纤毛虫包囊被宿主吞食后，在小肠脱囊转变为滋养体，进入大肠寄生。滋养体在肠内以食物残渣、淀粉颗粒、肠壁细胞、细菌等为食料。本虫以横二分裂法繁殖，有时以接合生殖方式繁殖，但不常见。在宿主肠道内，由于受到粪便成形失水的影响，滋养体变圆并分泌囊壁，形成包囊。包囊随粪便排出体外，污染食物或饮水，人因吞食包囊感染，由于包囊期没有包囊内增殖，一个包囊只能产生一个滋养体。人体感染主要是通过吞食被包囊污染的食物或饮水。

该虫寄生于人体大肠，当人体消化功能紊乱、患慢性疾病或营养不良等而抵抗力降低时，滋养体藉纤毛运动及所分泌的透明质酸酶的作用，侵入肠粘膜、粘膜下层，甚至肌层，引起溃疡性病变。其病变与肠阿米巴病酷似，即在粘膜下层形成口小底大的溃疡，边缘不整，表面覆盖粘液、坏死组织，溃疡四周可检出滋养体，溃疡附近常有细胞浸润，溃疡间的粘膜可以正常，或水肿、出血，病变部位常在盲肠，亦可在乙状结肠和直肠，曾有并发肠穿孔、尿道炎、膀胱炎、阴道炎的病例报告。症状与阿米巴病相似，多数患者有腹泻、腹痛、里急后重等痢疾样症状，粪便中有大量脓血，但也有不少人感染后无症状。用粪便直接涂片法检查虫体。由于该虫在人体内很少形成包囊，故粪便中滋养体较常见，虫体排出有间歇性，需反覆检查，必要时用苏木精染色以资鉴别。滋养体排出后一般经6h死亡，故取样必须新鲜。必要时可作乙状结肠镜观察并取样检查。

蠕虫

蠕虫(helminths)是软体的、藉肌肉的伸缩而蠕动的多细胞动物。寄生人体的蠕虫近200种，但重要的不超过50种，分别寄生于人的肠道、血管或组织脏器中，见蠕虫分类及其主要寄生部位表。蠕虫从虫卵、幼虫到成虫的发育过程，有不同发育阶段，各阶段所需的条件不同，根据其发育方式分两大类蠕虫：①土源性蠕虫(蛔虫、蛲虫等)：这类蠕虫在其发育过程中不需要中间宿主，其虫卵或幼虫直接在外界发育至感染期，人们通过食人所污染的食物或饮水、或接触土壤而感染。②生物源性蠕虫(吸虫、绦虫等)：这类蠕虫在其发育过程中必须经过在中间宿主体内的发育到感染期，才能感染人。由于“蠕虫”非为分类单元，而所包括的各门纲虫种之间又有差别，故列出条目阐述。

蠕虫分类及其主要寄生部位

主要寄生部位	虫名	拉丁学名	科(Family)	目(Order)	纲(Class)	门(Phylum)
肠道	异形异形吸虫 横川后殖吸虫 钩棘单睾吸虫	*Heterophyes heterophyes* *Metagonimus yokogawai* *Haplochis pumilio*	异形科 (Heterophyidae)	复殖目 (Digenea)	吸虫纲 (Trematoda)	扁形动物门 (Platyhelminthes)
	卷棘口吸虫 接睾棘口吸虫 日本棘隙吸虫 雅西真缘吸虫	*Echinostoma revolutum* *E. paraulum* *Echinochasmus japonicus* *Euparyphium jassyense*	棘口科 (Echinostomatidae)			
	布氏姜片吸虫	*Fasciolopsis buski*	片形科 (Fasciolidae)			
胆道	肝片吸虫 大片吸虫	*Fasciola hepatica* *F. gigantica*				
(胰管)	支双腔吸虫 (矛形双腔吸虫) 胰阔盘吸虫 中华双腔吸虫	*Dicrocoelium dentritium* (*syn*: *D. lanceatum*) *Eurytrema pancreaticum* *Dicrocoelium chinensis*	双腔科 (Dicrocoeliidae)			
	猫后睾吸虫 麝猫后睾吸虫 华支睾吸虫	*Opisthorchis felineus* *O. viverrini* *Clonorchis sinensis*	后睾科 (Opisthorchiidae)			
肺	卫氏并殖吸虫	*Paragonimus westermani*	并殖科 (Paragonimidae)			
皮下	斯氏狸殖吸虫	*Pagomogonimus skrjabini*				
血管	日本裂体吸虫 曼氏裂体吸虫 埃及裂体吸虫 间插裂体吸虫 湄公裂体吸虫	*Schistosoma japonicum* *S. mansoni* *S. haematibium* *S. intercalatum* *S. mekongi*	裂体科 (Schistosomidae)			
眼、口、皮下	曼氏迭宫绦虫(裂头蚴)	*Spirometra mansoni*	裂头科 (Diphyllobothriidae)	假叶目 (Pseudophyllidea)	绦虫纲 (Cestoda)	
肠道	阔节裂头绦虫	*Diphyllobothrium latum*				
	微小膜壳绦虫 缩小膜壳绦虫	*Hymenolepis nana* *H. diminuta*	膜壳科 (Hymenolepididae)	圆叶目 (Cyclophyllidea)		
(皮下、肌肉)	犬复孔绦虫	*Dipylidium caninum*	囊宫科 (Dilepididae)			
	猪肉绦虫(囊尾蚴) 牛肉绦虫	*Taenia solium* *T. saginata*	带科 (Taeniidae)			
肝、肺等	细粒棘球绦虫(棘球蚴) 多房棘球绦虫(泡球蚴)	*Echinococcus granulosus* *E. multilocularis*				

（续表）

主要寄生部位	虫　名	拉丁学名	科(Family)	目(Order)	纲(Class)	门(Phylum)
肠道	猪巨吻棘头虫	*Macracanthorhynchus hirudinaceus*	稀棘头虫科(Oligacanthorhynchidae)	原棘头虫目(Archiacanthocephala)	后棘头虫纲(Metacant－hocephala)	棘头动物门(Acanth－ocephala)
	粪类圆线虫	*Strongyloides stercoralis*	类圆科(Strongyloididae)	小杆目(Rhabditata)	线虫纲(Nematoda)	线形动物门(Nemathe－lminthes)
	十二指肠钩口线虫 锡兰钩口线虫 犬钩口线虫 巴西钩口线虫 美洲板口线虫	*Ancylostoma duodenale* *A. ceylanicum* *A. caninum* *A. brasiliense* *Necator americanus*	钩口科(Ancylostomatidae)	圆线目(Strongylata)		
	东方毛圆线虫 蛇形毛圆线虫	*Trichostrongylus orientalis* *T. colubriformis*	毛圆科(Trichostrongylidae)			
（脑）	广州管圆线虫(幼虫)	*Angiostrongylus cantonensis*	管圆科(Angiostrongylidae)			
（肝、肺）	犬弓首线虫(幼虫)	*Toxocara canis*	弓首科(Toxocaridae)			
	似蚓蛔线虫	*Ascaris lumbricoides*	蛔　科(Ascaridae)	蛔　目(Ascaridata)		
	蠕形住肠线虫	*Enterobius vermicularis*	尖尾科(Oxyuridae)	尖尾目(Oxyurata)		
	毛首鞭形线虫	*Trichuris trichiura*	鞭虫科(Trichuridae)	鞭尾目(Trichurata)		
（肌肉）	旋毛形线虫(幼虫囊包)	*Trichinella spiralis*	毛形科(Trichinellidae)			
肝	肝毛细线虫	*Capillaria hepatica*	毛细科(Capillariidae)			
肾	肾膨结线虫	*Dictyophyme renal*	膨结科(Dictyophymatidae)	膨结目(Dictyophymata)		
口腔	美丽筒线虫	*Gongylonema pulchrum*	筒线科(Gongylonematidae)	旋尾目(Spirurata)		
眼	结膜吸吮线虫 加利福尼亚吸吮线虫	*Thelazia callipaeda* *T. californiensis*	吸吮科(Thelaziidae)			
皮肤、内脏	棘颚口线虫(幼虫)	*Gnathostoma spinigerum*	颚口科(Gnathostomatidae)			
皮下组织	麦地那龙线虫	*Dracunculus medinensis*	龙线科(Dracunculidae)	驼形目(Camallanata)		
（眼）	旋盘尾线虫 罗阿罗阿线虫 链尾盖头线虫	*Onchocerca volvulus* *Loa loa* *Dipetalonema streptocerca*	盖头虫科(Dipetalonematidae)	丝虫目(Filariata)		
淋巴系统	班氏吴策线虫 马来布鲁线虫 帝汶布鲁线虫	*Wuchereria bancrofti* *Brugia malayi* *B. timori*				
胸腔、腹腔 腹腔	常现盖头线虫 欧氏曼森线虫	*Dipetalonema perstans* *Mansonella ozzardi*				

吸虫

吸虫(trematodes)是属于吸虫纲、具有吸盘结构的蠕虫。寄生人体的吸虫中将重要且多见的血吸虫、华支睾吸虫、并殖吸虫与布氏姜片虫分别列条叙述,还有异形科(Heterophyidae)、棘口科(Echinostomatidae)、双腔科(Dicrocoeliidae)、后睾科(Opisthorchiidae)和片形科(Fasciolidae)的一些虫种,往往也可致病,引起散在流行。

异形科吸虫 中国发现寄生于人体的主要有3种,他们均为雌雄同体。

异形异形吸虫(*Heterophyes heterophyes*) 偶见寄生人体小肠,可引起一般消化道症状,中国报告有10例。该虫长梨形,大小(1—1.7mm)×(0.3—0.4mm),体表有鳞棘,口吸盘小于腹吸盘,于腹吸盘左下方还有一生殖吸盘,具60—90枚小刺。虫卵大小为(28—30μm)×(15—17μm),棕黄色,有卵盖,排出时虫卵内已含毛蚴。终宿主主要为猫、狗等肉食动物。第一中间宿主为淡水螺(如珠带似蟹守螺),第二中间宿主为淡水鱼(白眼梭鱼等)。人或动物因吃生的或未煮熟的鱼肉而感染。诊断靠粪便查卵。

横川后殖吸虫(*Metagonimus yokogawai*) 成虫大小为(1—2.5mm)×(0.4—0.75mm),腹吸盘位于偏右方,终宿主主要为狗、猫、猪、鼠等。偶见于人类。中国曾报告10余例。第一、二中间宿主分别为放逸短沟蜷和淡水鱼。感染者粪中可查到虫卵。

钩棘单睾吸虫(*Haplorchis pumilio*) 虫体微小,0.636mm×0.295mm,生殖吸盘上具35—44个小钩。终宿主主要为食鱼鸟类、猫、狗等。人体寄生偶见,中国尸检中发现4例。该虫的生活史、致病与诊断也与异形异形吸虫相似。

棘口科吸虫 该科吸虫种类多,分布广,可寄生于哺乳动物(猫、狗等)和鸟类体内。据报告寄生于人体有19种,中国报道有10种。

卷棘口吸虫(*Echinostoma revolutum*) 虫体长箆形,大小12.84mm×2.33mm,前端具头冠,有头棘37枚。口吸盘较腹吸盘小。雌雄同体。虫卵淡黄褐色,椭圆形,105.34μm×64.47μm,两端稍窄,两侧稍不对称,一端有卵盖,内含卵细胞与卵黄细胞。本虫第一中间宿主是椎实螺,第二中间宿主是蚬类、蝌蚪及螺类,终宿主是哺乳类和鸟类。中国台湾、云南、广州等省、区有个别病例报道,可能是生食淡水螺或蚬而感染。临床上可有腹痛、腹泻等消化道症状。诊断可从粪中检查虫卵确诊。

日本棘隙吸虫(*Echinochasmus japonicus*) 虫体大小为(1.16—1.76mm)×(0.33—0.5mm),头冠上有头棘24枚,体表具皮棘,腹吸盘大于口吸盘。雌雄同体。虫卵较大,109.85μm×67.65μm,椭圆形,淡黄色,卵壳薄有卵盖,内含未成熟的毛蚴。成虫寄生于宿主小肠,第一中间宿主为沼螺,第二中间宿主为淡水鱼(如麦穗鱼)。终宿主因吃生的或未煮熟的含囊蚴鱼肉而感染。林金祥等(1982)首次报告中国人体病例后,继在福建南部8个县市调查3639人,发现感染者178例(4.9%),广西、江苏也有病例报道。本虫寄生于小肠,可致溃疡与出血点。表现有腹部不适、食欲减退、腹泻、血便、消瘦等症状。诊断作粪便沉淀法查卵。

接睾棘口吸虫(*Echinostoma paraulum*) 虫体大小为(3.9—5.25mm)×(0.59—0.94mm),头棘37枚,腹吸盘大于口吸盘。雌雄同体。云南大理发现人体感染2例。

雅西真缘吸虫(*Euparyphium jassyense*) 虫体大小为(5.44—7.6mm)×(1.05—1.38mm),头棘27枚,腹吸盘大于口吸盘,雌雄同体。中国北京、大连、台湾有报道感染病例。

双腔科吸虫 国内寄生人体的有4种,也均为雌雄同体。

矛形双腔吸虫(*Dicrocoelium lanceatum*) 成虫窄长,体表无棘,大小为(6.67—8.34mm)×(1.61—2.14mm),腹吸盘略大于口吸盘。虫卵椭圆形,(44—54μm)×(29—33μm),壳厚,内含毛蚴。第一中间宿主为陆生螺类(蜗牛),虫卵被蜗牛吞食后孵化,经母胞蚴、子胞蚴发育,增殖许多尾蚴,尾蚴聚集形成粘球。第二中间宿主为蚂蚁,粘球被蚂蚁吞食后尾蚴形成囊蚴。囊蚴被终宿主人或其他动物(牛、羊)吞食后至十二指肠脱囊,童虫侵入肝胆管变为成虫。中国约有20例报告。本虫主要引起胆道炎症及其周围组织纤维化。诊断可取粪便或十二指肠液检查虫卵。

支双腔吸虫(*Dicrocoetium dentritium*) 成虫大小为(3.92—5.82mm)×(1.47—1.88mm),腹吸盘略大于口吸盘。虫卵大小为(45—48μm)×(33—35μm)。该虫的生活史、致病与诊治参见矛形双腔吸虫。

中华双腔吸虫(*Dicrocoelium chinensis*) 成虫大小为(3.54—8.96mm)×(2.03—3.09mm)。虫卵大小为(45—51μm)×(30—33μm)。该虫的生活史各期与矛形双腔吸虫相似。偶可寄生人体。

胰阔盘吸虫(*Eurytrema pancreaticum*) 本虫较宽短,大小(6.5—22.0mm)×(4.8—8.0mm),体表有棘,两个吸盘显著,口吸盘稍大。虫卵大小为(40—50μm)×(23—34μm),内含毛蚴。第一中间宿主蜗牛,第二中间宿主草螽,终宿主可能误食草螽而感染。该虫分布广泛,主要寄生在牛、羊、猪、骆驼、猕猴等动物的胰管或胆道内,如长春的牛感染率高达80%、福建的牛、羊感染率为60%—70%。中国也有过人体病例报告。宿主的胰管可出现炎症,管壁增厚,管腔缩小,甚至引起胰实质坏死,破坏胰腺功能。

后睾科吸虫 除华支睾吸虫外,还可寄生人体的

有猫后睾吸虫（*Opisthorchis felineus*）和麝猫后睾吸虫（*O. viverrini*）两种。主要寄生于猫、狗等动物和人的胆管内，由于这两种吸虫在形态、生活史与致病上很相似，故对较多见的猫后睾吸虫加以阐述。

猫后睾吸虫的成虫形态与华支睾吸虫相似，虫体大小为(7—12mm)×(2—3mm)，体表无棘，口、腹吸盘大小相似，也是雌雄同体。虫卵也与华支睾吸虫相似，大小30μm×11μm，内含毛蚴。成虫寄生于猫、狗等动物和人的胆管中，虫卵随粪便排出，落入水中被第一中间宿主豆螺吞食后，毛蚴孵出，经胞蚴、雷蚴和尾蚴的发育繁殖阶段，螺于感染后2个月，成熟的尾蚴从螺体逸出，遇第二中间宿主淡水鱼类如鲤鱼、丁鲅等，尾蚴侵入鱼体发育为囊蚴。囊蚴形态与华支睾吸虫相似，但其焰细胞公式为2[(6+6)+(6+6+6)]，而华支睾吸虫和麝猫后睾吸虫则为2[(3+3)+(3+3+3)]。人和动物由于食入含活囊蚴的鱼肉而感染，人体感染后4周，虫卵开始在粪便中出现。该虫分布广泛，包括欧洲南部、中部和东部，亚洲的土耳其、越南、日本、印度、前苏联亚洲部分、中国。估计全世界感染者超过100万人。保虫宿主有猫、狗、狐、狼、猪、鼠类等。成虫寄生于胆道可致胆管壁炎症反应，组织增生与纤维化及门脉周围性肝硬化。虫卵或死亡的虫体可能参与胆石形成。诊断可根据粪便或十二指肠引流液检获虫卵确诊。

片形科吸虫　除布氏姜片吸虫外，还有寄生于羊、牛等反刍动物胆管中的肝片吸虫（*Fasciola hepatica*）和大片吸虫（*F. gigantica*）偶寄生人体，中国仅见肝片吸虫。

肝片吸虫　成虫呈长椭圆形，体大(20—30mm)×(8—13mm)，前端突出为头椎，体表密布细棘，口吸盘小于腹吸盘，左右两肠支发出树枝状分支，充满于两侧，为本虫特征。虫卵大小(130—150μm)×(63—90μm)，卵圆形，黄色，卵盖小，卵内含卵细胞1个和许多卵黄细胞。成虫寄生于宿主肝胆管中，虫卵随粪排出，入水中经2周毛蚴孵出，钻入中间宿主椎实螺内，经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴和尾蚴的发育繁殖，尾蚴从螺体逸出浮游于水面下，在2h内，附着水生植物表面，脱尾形成囊蚴，或直接在水面下形成囊蚴。囊蚴被终宿主吞食，至十二指肠脱囊，穿过肠壁到腹腔成为童虫，再穿过肝包膜、经肝实质钻入胆管中发育为成虫，还可能钻入肠壁血管，随血流侵犯其他器官组织。

该虫分布遍及全球，中国已有41例人体感染报告，分布于内蒙古、辽宁、江西、湖北、贵州、甘肃等地区。人体感染是误食附有囊蚴的水生植物或生水，或是生食、半生食牛羊等内脏，尤其是肝脏，将童虫吞入而感染。

肝片吸虫对人的致病作用，由于虫体活动、皮棘损伤组织和虫体分泌物刺激，可致胆管上皮脱落、溃破或增生，如从溃破处钻到肝实质，可致肝组织坏死形成肝脓肿。童虫异位寄生于肺、脾、腹壁、脑、眼等，可引起相应器官的嗜酸性脓肿。

诊断可从粪便或十二指肠引流液中查卵确诊。皮内试验、ELISA和IHA等免疫学试验也有辅助诊断价值。

血吸虫

血吸虫（*Schistosoma*）是血吸虫病的病原体，属裂体科（Schistosomidae）吸虫，以雌雄异体为特征。寄生人体的有5种：日本裂体吸虫即日本血吸虫（*Schistosomia japonicum*）、曼氏裂体吸虫即曼氏血吸虫（*S. mansoni*）、埃及裂体吸虫即埃及血吸虫（*S. haematobium*）、间插裂体吸虫即间插血吸虫（*S. intercalatum*）和湄公裂体吸虫即湄公血吸虫（*S. mekongi*）。中国只见日本血吸虫，寄生于人或哺乳动物的门静脉系统，引起日本血吸虫病。从湖南长沙马王堆和湖北江陵的两具古尸中发现日本血吸虫卵考证，表明早在2100年前我国就有该虫感染存在，故着重予以阐述。由于血吸虫病又是世界六大热带病之一，故列表比较5种血吸虫特征（见表）。

五种血吸虫主要特征

特　征	日本血吸虫	埃及血吸虫	曼氏血吸虫	间插血吸虫	湄公血吸虫
地理分布	中国、日本、菲律宾、印度尼西亚	亚洲、非洲、葡萄牙	非洲、拉丁美洲、亚洲	喀麦隆、加蓬、乍得、扎伊尔	柬埔寨、老挝、泰国
寄生部位	肠系膜下静脉、门静脉系统	膀胱静脉、骨盆静脉丛、直肠小静脉	肠系膜小静脉、痔静脉丛，偶在膀胱静脉丛	肠系膜静脉门静脉系统	肠系膜上静脉门静脉系统
主要症状	痢疾、肝硬化、腹水、脾肿大	血尿 尿路阻塞	痢疾、肝硬化、脾肿大	痢疾、肝硬化、脾肿大，症状较轻	痢疾、肝硬化、腹水、脾肿大，症状较轻

（续表）

特　征	日本血吸虫	埃及血吸虫	曼氏血吸虫	间插血吸虫	湄公血吸虫
中间宿主	湖北钉螺	截口水泡螺 非洲水泡螺 球水泡螺	光滑双脐螺 亚氏双脐螺 浦氏双脐螺	福氏水泡螺	开仿雕石螺
贮存宿主	黄牛、水牛、狗、猫、猪、马、绵羊、山羊、野生啮齿类	狒狒、啮齿类、猴	猴、啮齿类、偶而在狒狒体内	羊、啮齿类	狗、牛、羊、田鼠
成虫特征	表皮有细皮棘，睾丸7个，卵巢位体中部，子宫含卵>50个	表皮有细小结节、睾丸4个，卵巢在体中线之后，子宫含卵10—100个	表皮结节明显，睾丸6—9个，卵巢在体中线之前，子宫含卵1—2个	表皮有结节、细皮棘，睾丸2—7个，卵巢在体中线之后，子宫含卵5—50个	表皮有细皮棘，睾丸3—8个，卵巢在体前5/8处，子宫含卵100—120个
虫卵特征	卵圆形或圆形，侧棘短小，随粪排出	纺锤体，一端有小棘，随尿排出，偶见从粪排出	长卵圆形，侧棘长大，随粪排出，偶见从尿排出	纺锤形，长终末棘，随粪排出	短卵圆形，侧棘短，随粪排出

形态　成虫圆柱状，雌雄异体，雌虫常栖于雄虫抱雌沟中，呈合抱状态，体表具细皮棘，口、腹吸盘位于虫体前端，消化系统有口、食道和肠支，口位于口吸盘中央，食道周围有食道腺、食道至腹吸盘前方分两肠支，向后延伸至虫体中部之后又汇合为一，再向后以盲端终止。雄虫呈乳白色，较粗短，大小为(10—20mm)×0.5mm，口、腹吸盘较发达，突出如杯状。虫体从腹吸盘向后，两侧向腹面卷折形成抱雌沟，睾丸一般7个，卵圆形，排列成串珠状，位于虫体背侧、腹吸盘之后，各个睾丸发出输出管，汇入输精管，向前膨大为贮精囊，最后开口于腹吸盘之后的生殖孔。雌虫较细长，大小为(12—28mm)×0.3mm，常呈深褐色，前部纤细，后部粗圆，口、腹吸盘等大。卵巢长椭圆形，位于体中部，从其后端发出输卵管，绕向前方与卵黄管汇合后至卵模，子宫连接卵模，至腹吸盘之后开口于生殖孔。子宫内含虫卵50—300个。卵黄腺在虫体后段肠管的周围(图1)。虫卵：椭圆形或圆形，淡黄色，大小89μm×67μm，卵壳较薄，无卵盖，一侧有1小棘，成熟虫卵内含毛蚴，毛蚴与卵壳之间有折光性的毛蚴分泌物质颗粒。

电镜观察：①扫描电镜观察：成虫体表呈海绵状，有褶嵴、凹窝、感觉乳突和皮棘，雄虫口吸盘密生小棘，腹吸盘的两个小棘带之间，有一无棘带，其上感觉乳突丰富，抱雌沟内壁有小凹窝、感觉乳突与小棘；雌虫的两吸盘均有小棘，但较稀疏。②透射电镜观察：成虫体壁由皮层、肌细胞和皮层细胞体构成，后者以胞质小管与皮层相通，皮层为合胞体，内有盘状小体与膜状小体，皮层的表面为外质膜，由2个单位膜组成，共7层。③电镜显示：虫卵卵壳表面有丝瓜络样网状纤维基质与微棘，卵壳切面有囊样微管，贯通卵内外，为可溶性虫卵抗原释出的通道。

生活史　日本血吸虫成虫寄生于终宿主肠系膜下静脉、门静脉系统，雌雄虫合抱，雄性信息素刺激促使雌虫发育成熟。移行至肠壁小静脉中产卵，每日每条可产1 000—3 500个卵。部分虫卵沉积于肠壁组织中，部分虫卵随血流到肝脏，在组织中需经11日发育成含毛蚴的成熟卵，此卵可存活10日。由于卵内毛蚴的蛋白酶和可溶性虫卵抗原(SEA)释出，溶解肠壁组织，致虫卵周围炎症反应、坏死，虫卵随破溃组织落入肠腔，随粪便排出。当虫卵落入清水后，在25—30℃下，经数小时便能孵出毛蚴，毛蚴体披纤毛，在水中能快速游动，可活1—3日，若遇中间宿主湖北钉螺(*Oncomelania hupensis*)，受其分泌物毛蚴松诱引而主动侵入螺体。侵入的毛蚴脱去纤毛形成母胞蚴，其体内胚细胞团经发育繁殖产生许多子胞蚴，子胞蚴内胚细胞团再分化，繁殖大量尾蚴。尾蚴为感染期，由体部和分叉的尾部组成，体内有1对头腺和5对穿刺腺(图2)。组织化学证明，尾蚴穿刺腺分泌物具有水解淀粉的多糖酶及水解明胶的蛋白酶。尾蚴在钉螺体内成熟约需1个半月，后从螺体逸出，若遇终宿主人或其他动物时，以其伸缩运动和分泌物作用，软化皮肤角蛋白，经表皮细胞间隙至真皮，并脱去尾部和皮层，形成新皮层，发育为童虫。尾蚴侵入皮肤可在几分钟内完成。若终宿主饮下含尾蚴的生水，尾蚴也可经口腔粘膜侵入。童虫在皮下组织停留5—6h后，侵入小血管或淋巴管，3—4日内移行至肺，4—6日到肝门静脉，雌雄虫合抱发育为成虫，后移向肠系膜静脉定居。一般感染后24日，成虫开始产卵，6周左右可在粪便中查到虫卵。成虫寿命大多为3—4年，也有达10年以上，甚至30年。

流行情况　中国血吸虫病流行区分布于长江流域及其以南的江苏、浙江、安徽、江西、湖南、湖北、四川、

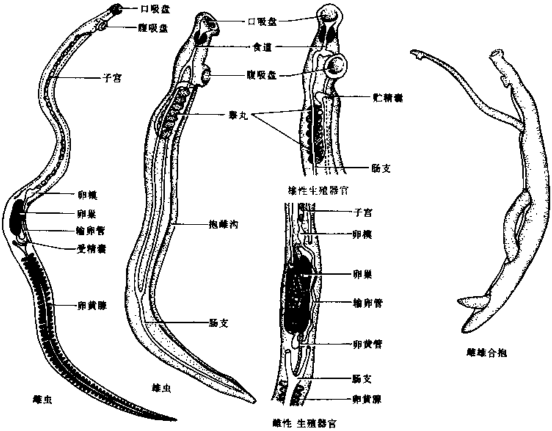


图1　日本血吸虫成虫形态

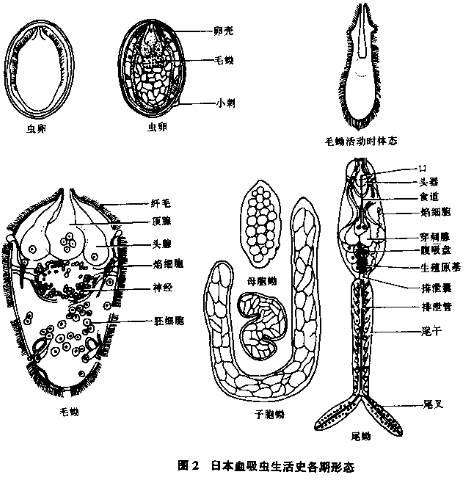


图2　日本血吸虫生活史各期形态

云南、广西、广东、福建和上海等12省、市、自治区的381个县(市),与钉螺的分布基本一致。中国累计查出病人1200万,已治愈1 100万,至1992年底,259个流行县(市)达到基本消灭或消灭血吸虫病标准。目前尚有病人100万,其中晚期病人4万多,以及近几年部分湖沼地区及大山区出现疫情回升,必须引起重视。

中国血吸虫病流行区根据地形和流行特点可划分3种类型:①水网型:在长江三角洲的广大平原,适宜钉螺孳生,钉螺沿河道呈线状分布,居民在河中洗刷粪具,船民粪便直接排入水中,故居民住地附近钉螺感染率高,居民接触疫水频繁,因此该地区的历史病人多,占全国病人数的1/3,目前该型区已达到消灭或基本消灭标准,转入监测阶段。②湖沼型:在长江流域的大小湖泊地区,这些湖泊有蓄洪作用,水位的季节性变化大,有冬陆夏水的特点。这型地区钉螺呈片状分布,有螺面积最大,居民与家畜上滩时拉野粪,渔、船民直接排粪入水为主要污染源,故居民点、停泊点附近与放牧场地的钉螺感染率高,成为易感地带。人们若因上滩割草放牧,或到水中捕鱼虾、游泳等一次性大量感染尾蚴,容易发生急性感染。该地区历史病人数约占1/2。由于此地区有螺面积大,病人数多,为当前血防工作的重点地区。③山丘型:该区水系分布比较分明,钉螺沿水系分布,局限性明显,往往一山之隔,一边有螺为流行区,另一边无螺为非流行区。钉螺孳生于山区沟渠和稻田,有螺面积较小。但大山区因山高坡陡,有螺环境复杂,是当前血防工作的难点。该区历史病人较少,居民通过生产或生活接触方式受感染。

病人、病畜和病兽都是血吸虫病的传染源。在中国,已查出自然感染的野生动物有31种,以及牛、羊、猪、犬、马等家畜。其中以沟鼠的感染率高,可作为衡量当地血吸虫病流行程度的指标之一。牛的排粪量大,虫卵入水机会多,还有猪等都能起重要传播作用。传播途径包括含有血吸虫卵的粪便污染水源、钉螺的存在和居民接触疫水等环节。钉螺是日本血吸虫唯一的中间宿主,中国主要是湖北钉螺,包括有7个亚种。钉螺体小,长1cm,塔形,6—8个螺层,水陆两栖,孳生于多草潮湿、土质肥沃、水流缓慢的生境,常在近水线附近,每年4—11月份,气温适宜于钉螺活动和尾蚴逸出时,居地若因生活或生产劳动接触疫水便易受感染。

致病　血吸虫的尾蚴、童虫、成虫和虫卵都对人有致病作用,其中以虫卵所致病变最为重要。①尾蚴所致损害:尾蚴钻入皮肤后转变的童虫,其表膜存在补体C3激活剂,能促使补体活化,引起局部炎症,出现瘙痒和丘疹,即称尾蚴性皮炎,这是属于变态反应,多见于再次感染的患者。②童虫所致损害:童虫移行到肺时,能引起肺脏的炎症反应,产生局部细胞浸润与点状出血,故可引起咳嗽、咯血、发热和嗜酸性细胞增多等症状。由于童虫活化补体能力丧失,也不受免疫血清中抗体作用,加上童虫表膜贴附有宿主抗原,从而逃避宿主的免疫攻击,得以在宿主体内生存发育。③成虫所致损害:成虫对所寄居的静脉血管一般不引起或仅引起轻微损害,如静脉内膜炎或静脉周围炎,偶伴有血栓形成。但成虫肠上皮细胞分泌的循环阳极抗原(circulating anodic antigen,CAA)——即与肠相关的血吸虫蛋白聚糖和循环阴极抗原(circulating cathodic antigen,CCA)——即与肠相关的糖蛋白,在血液中与其相应抗体结合,形成循环免疫复合物,此复合物不被巨噬细胞吞噬清除,也不能经肾小球滤过,沉积于肾小球毛细管基膜上,激活补体C3a和C5a,促使血管通透性增加,并吸引中性粒细胞聚集,导致蛋白溶解酶释放,损伤血管与周围组织,发生血吸虫性肾炎,属免疫复合物型变态反应。④虫卵所致损害:除少量虫卵落入肠腔随粪便排出外,大量虫卵沉积于肝脏和肠壁组织,毛蚴的可溶性虫卵抗原从卵壳释出,在虫卵周围诱发肉芽肿反应,继后发展为纤维化,此为血吸虫病的主要病变。这种肉芽肿是T淋巴细胞介导的迟发型变态反应。巨噬细胞吞噬可溶性虫卵抗原,处理后呈递给辅助性T细胞(T_H),同时分泌白细胞介素1(IL-1),激活T_H。T_H产生淋巴因子,其中白细胞介素2(IL-2)促进T细胞各亚群的增生,γ干扰素增进巨噬细胞吞噬功能,而巨噬细胞游走抑制因子,嗜酸性细胞刺激素、成纤维细胞刺激因子(FSF)等使巨噬细胞、嗜酸性细胞、成纤维细胞聚集于虫卵周围,与淋巴细胞构成肉芽肿。在肉芽肿内,巨噬细胞可转变为上皮样细胞或巨大细胞,在SEA、IL-1、FSF作用下,成纤维细胞增生,并合成胶原、纤维结合素等基质,导致肉芽肿纤维化。日本血吸虫的产卵量较多,成簇沉积于组织内,引起虫卵肉芽肿的体积也较大,含有大量嗜酸性细胞,即所谓嗜酸性脓肿。在切片标本中,可见新鲜虫卵周围有伊红染色辐射状物质。表明虫卵周围有抗原抗体复合物,称为Hoeppli现象。由于肝肉芽肿导致门静脉具有特征性的干线型纤维化,引起门静脉高压、脾肿大、腹水,侧支循环开放,如食管与胃底静脉曲张、破裂,并发上消化道出血,产生严重后果。肠壁病变以乙状结肠、直肠多见,病灶可坏死形成溃疡,产生腹痛、痢疾症状。后期肠壁增厚,可有息肉形成,肠腔变窄、变形或阻塞。关于血吸虫病与结肠癌的关系,中国学者报告,血吸虫与大肠癌无共同抗原,SEA无促癌细胞生长作用。但有人认为一部分大肠癌是在大肠血吸虫病基础上发展起来的,长期虫卵的刺激,造成反覆性粘膜溃疡与慢性炎症,导致肠腺增生形成息肉,以后息肉发生癌变而成结肠癌。另外,在脑、肺、内分泌腺等也可由虫卵的沉积引起病变,产生相应的临床表现,如癫痫、侏儒症等。

免疫　宿主对血吸虫感染具有相对的先天免疫和获得免疫性。小鼠初次感染日本血吸虫尾蚴后,不能全部发育到成虫,成活率约10%。人对日本血吸虫等

人体血吸虫均无先天免疫力。获得性免疫主要表现为，宿主在活虫的激发下可产生抗再感染的免疫力，但对已存活的成虫无影响，也不能阻止其产卵，属非消除性免疫，称伴随免疫（concomitant immunity）。这种免疫效应机制是具有T、B细胞依赖性的，在大鼠，其主要效应机制是抗体依赖的细胞介导细胞毒性作用（ADCC），涉及IgG和IgE类抗体与巨噬细胞、嗜酸性细胞等效应靶细胞的协同作用下，发挥杀伤童虫作用。对感染血吸虫的猴和人类的体外研究中，也获同上结果。迄今，体外研究表明，嗜酸粒细胞、中性粒细胞、单核－巨噬细胞、血小板和淋巴细胞，以及抗体和补体等，以各种形式和不同组合参与抗血吸虫感染的保护性免疫。另观察到T辅助细胞（T_H）与T抑制细胞（T_S）相互作用调节着宿主的免疫反应水平，并阻断抗体在体外杀伤童虫的ADCC机制。血吸虫还具有免疫逃避现象，这是由于虫体表面伪装所致，如曼氏血吸虫可从外源性获得宿主抗原，曾测出有A、B、H等人血型抗原。而且血吸虫还能内源性合成宿主抗原。由于体表具有宿主抗原伪装，遮蔽了虫体抗原起了封闭作用，逃避了宿主的免疫攻击。

实验室检查　主要采用病原与免疫学检查方法。

（1）病原检查：①粪便检查：从粪便中查出虫卵或孵出毛蚴可作确诊与疗效考核。常用的是沉淀孵化法，取粪便，经过滤、水洗自然沉淀，浓集虫卵镜检。继作毛蚴孵化，该法操作较繁，故作些改进，如尼龙袋集卵孵化法、湿育法等。在轻感染地区，因感染度轻虫卵少，往往需要增加检查次数。1976年亚洲寄生虫病防治组织第三次会议上把改良加藤（Katokatz）厚涂片法列为肠道寄生虫病防治效果考核的标准方法之一。该法取定量粪便置于载玻片上，用透明液（由蒸馏水、甘油各100ml和3%孔雀绿1ml配成）浸泡的亲水玻璃纸盖上，镜检虫卵计数。②直肠镜检与肠粘膜组织活检：直肠镜检时，急性期肠粘膜可见充血、水肿；慢性期肠粘膜苍白、肥厚，甚至形成瘢痕。发现肠粘膜有疑似虫卵结节或病灶时，可钳取粘膜组织小块进行压片查卵，对查到的虫卵应鉴别死活，活卵表示有活虫存在。该法操作有一定危险性，应小心谨慎。

（2）免疫学诊断：①皮内试验（ID）：用成虫抗原（1∶3 000）注入皮内0.03ml，15min后观察结果，皮丘直径大于0.8cm者为阳性。本法阳性率高（95%），假阳性率2.1%，现主要用于过筛与临床辅助诊断，阳性者再追查。还用于新感染的调查，尤其对低年龄儿童，可考核预防效果。②环卵沉淀试验（COPT）：以活性虫卵为抗原，与感染者血清中相应抗体结合后，在虫卵周围形成泡状或指状透明沉淀物，即为阳性反应，通常检查100个卵，若阳性卵数≥5时（即环沉率≥5时）判为阳性，环沉率1%—4%为弱阳性。该法的敏感性与特异性较高，是国内最普遍应用方法，但应注意对肝吸虫、肺吸虫的交叉反应。③间接血凝试验（IHA）：以虫卵抗原致敏红细胞，当与血清抗体结合时，出现红细胞凝集反应，是为阳性。该法敏感性与COPT相似，假阳性率2%，操作简便，适于现场查病，但抗原不易标准化，阳性标准血清稀释度尚不统一，有待研究解决。④间接荧光抗体试验（IFAT）：以成虫或含卵的组织切片为抗原片，加待检血清反应后，再加荧光素标记的第二抗体，反应作用后，在荧光显微镜下观察，呈现荧光反应者为阳性。该法具较高敏感性与特异性，也被广泛采用。⑤酶联免疫吸附试验（ELISA）：以抗原或抗体吸附于载体表面，加待测血清后，再加酶标记抗球蛋白使之结合，最后加底物，测定其含抗体量或抗原量，该法敏感性强，特异性高，是近代发展的新技术，适用于流行病学调查。

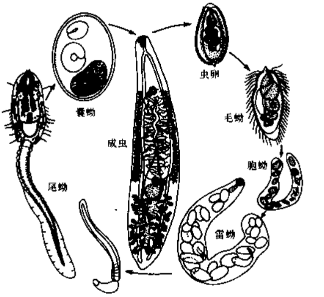
华支睾吸虫

华支睾吸虫（*Clonorchis sinensis*），简称肝吸虫，属后睾科吸虫，是引起人或动物华支睾吸虫病即肝吸虫病的病原体。

形态　成虫雌雄同体，扁平透明，似葵花子形，大小为（10—25mm）×（3—5mm）。前端略尖，后端钝圆，表皮无棘。口吸盘在虫体前端，腹吸盘位于体前1/5处，略小些。口在口吸盘内。

扫描电镜显示，成虫体表有许多横嵴、结节状突起，皮棘少，感觉乳突有的含纤毛；透射电镜显示，肠上皮为合胞体，少量胞质向肠腔突出形成肠绒毛，胞质中有内质网、线粒体和分泌小体。虫卵黄褐色，甚小，仅29μm×16μm，似灯泡状，顶端有卵盖，盖周的卵壳增厚呈肩峰状突起，卵盖的相对端钝圆，卵壳有一逗点状突起，卵内含一成熟的毛蚴。

生活史　成虫寄生于人或哺乳动物（猫、狗、猪等）的肝胆管内，虫卵随胆液流人肠腔，混于粪便中排出，虫卵人水后可存活3周到1个月，但不孵化，如被第一中间宿主豆螺、沼螺或涵螺吞食，毛蚴在螺肠道内从卵孵出，经胞蚴、雷蚴阶段，发育繁殖大量尾蚴。尾蚴自螺逸出，体部呈锥形，有口、腹吸盘和眼点，尾部长为体部的2倍多，具有尾背鳍和腹鳍。尾蚴在水中钻人第二中间宿主淡水鱼类和虾类肌肉中形成囊蚴，囊蚴椭圆形，大小138μm×115μm，淡黄色，囊壁双层，虫体弯曲于内，可见口、腹吸盘和大而圆形的排泄囊，虫体焰细胞排列公式为[2×(3+3)+(3+3+3)]。人或猫、狗等贮存宿主生食或半生食含囊蚴的鱼、虾肉而感染，在十二指肠内脱囊而出的童虫，经总胆管进人肝胆管，或穿过肠壁经腹腔进人肝内胆管，偶有进入胰管。童虫在胆管内以胆管粘膜分泌物或上皮细胞为食物，经约1个月，发育为成虫。猫体内成虫每日可排卵2 400个左右，成虫在人体内可存活数年，甚至15—30年。



华支睾吸虫生活史

流行情况　本虫感染多见于亚洲，流行于中国、日本、朝鲜、印度、菲律宾、越南、老挝，估计患者2000万人。中国人体感染除广东、台湾多见外，不仅南方诸省部分地区相当严重，而且北方也有不少流行区，中国有24个省、市、自治区有不同程度的散在流行。肝吸虫的传染源是病人和感染动物（猫、狗、猪等），人、畜感染的虫数一般数十条至上千条，最高记录达27 600条。该虫的第一中间宿主有多种，中国常见是纹沼螺（*Parafossarulus striatulus*）、中华沼螺（*P. sinensis*）、长角涵螺（*Alocinma longicornis*）和赤豆螺（*Bithynia fuchsianus*），第二中间宿主以淡水鱼为主，中国报道68种，其中以鲤里科和小的野生鱼（如麦穗鱼）感染率最高。中国还证实米虾、沼虾体内有囊蚴寄生。上述中间宿主均在同一水体内孳生，故在同一水体内可完成生活史。人体感染主要是生食鱼肉（鱼生片、鱼生粥、烤鱼）或虾肉所致，鱼肉中囊蚴的抵抗力较强，个别地方在鱼塘边建造厕所，用粪便喂鱼，易使虫卵入水，完成生活史，促使传播。

致病　童虫从十二指肠移入肝胆管的过程中，若虫数不多，不引起明显病变和症状，但若一次或连续多次大量感染、机体对该虫的敏感性较高时，可出现寒颤、高热、肝肿大或轻度黄疸、嗜酸性细胞增高等表现。其致病作用是成虫寄生于胆管所致。组织化学证明：口、腹吸盘与咽管显示有乙酰胆碱酯酶、腺苷三磷酸酶的活性，这可能与虫体吸附摄食、提供能量有关。成虫的分泌物、代谢产物及其死亡裂解物的化学作用，以及机械性刺激作用是导致病变的原因，特别是感染虫数较多时，可引起胆管扩张，胆管上皮细胞脱落，胆管壁及其周围纤维组织增生和炎症细胞浸润，致使管壁增厚，管腔狭窄，甚至阻塞，胆汁潴留与继发细菌感染。在胆管阻塞与胆管炎症的基础上，偶而发生胆汁性肝硬化、阻塞性黄疸。死虫碎片、虫卵与脱落的胆管上皮细胞，还可成为胆石的核心，引起胆石症。在中国华支睾吸虫与肝内二级胆管细胞癌有关。用该虫卵喂猫，诱发了猫的肝胆管细胞癌，由于虫体移动引起的机械性刺激与虫体分泌的化学物质的综合作用，使胆管上皮增生，继而癌变。

实验室检查　从粪便中检出虫卵，常用水洗沉淀集卵法或甲醛乙醚离心浓集法，因其虫卵小，应以高倍镜鉴定。也可应用十二指肠引流法或胶囊拉线法，提高检出率。还可用免疫学试验来辅助诊断，如ID、IHA、ELISA等，结果虽与粪检符合率高，但与血吸虫、肺吸虫、肝片吸虫等有不同程度的交叉反应。最近有报告用成虫的纯化抗原A（27900、3100）作ELISA，显示效果好，优于其他抗原。另有引用免疫金银染色试验，可获较高特异性与敏感性。中国还建立抗成虫可溶性抗原的单克隆抗体杂交瘤细胞株，为进一步开展免疫实验研究创立良好基础。

并殖吸虫

并殖吸虫是一类属并殖科（Paragonimidae）的吸虫。其中对人致病的主要为卫氏并殖吸虫和斯氏狸殖吸虫两种。两种吸虫均为雌雄同体。

卫氏并殖吸虫（*Paragonimus westermani*）　简称肺吸虫，是寄生于人或肉食动物肺内引起肺吸虫病的病原体。

形态　成虫椭圆形，肥厚，似半粒花生仁状，大小为（7.5—12mm）×（4—6mm），厚3.5—5mm。活体棕红色。体表具皮棘，口吸盘位于体前端，腹吸盘位于体中部腹面，两吸盘大小相似。口紧连肌质咽，食道短，两肠支沿虫体两侧弯曲向后延伸至后端，以盲端终止。排泄囊长袋状，开口于后端排泄孔。虫体染色体核型有三倍体（3n=33）和二倍体（2n=22）两型。在扫描电镜下，成虫口吸盘卵圆形，口缘有6个乳头状感器，腹吸盘后的生殖孔呈蓓蕾状，具6~7个瓣状结构，整个虫体体表皱褶，除口、腹吸盘、排泄孔、生殖孔附近体表面，密布许多尖刀形单生皮棘。虫卵呈金黄色，椭圆形或不规则形，大小（80—118μm）×（48—60μm），最宽处在近卵盖一端，卵盖大略倾斜，卵壳厚薄不匀，卵内卵细胞1个和卵黄细胞10个左右。

生活史　成虫寄生于肺部，虫卵随痰，或因吞咽痰液随粪便排出体外，如入水中，在25—30℃中经2—3周发育为毛蚴，毛蚴自卵内孵出游动于水中，能存活1—2日，遇第一中间宿主川卷螺钻入螺体转变为胞蚴，经母雷蚴、子雷蚴繁殖，再发育繁殖产生大量短尾的尾蚴。尾蚴自螺体逸出后，在水中侵入第二中间宿主溪蟹（石蟹）或蝲蛄体内，尾部脱落形成囊蚴。囊蚴

乳白色，球形，直径300—400μm，具两层囊壁，囊内可见宽大暗黑的排泄囊，两侧为弯曲的肠管。人或动物因吃了含有活囊蚴的蟹、蝲蛄或虾等，或吃了被活囊蚴污染的食物或生水而被感染。囊蚴进入人体后，受消化液作用在小肠上段脱囊，脱囊后的幼虫穿过肠壁入腹腔，徘徊于各内脏之间或侵入组织，尤其是肝脏，经1—3周窜扰后，许多童虫穿过横膈，经胸腔到肺。自囊蚴进入人体到肺发育成熟产卵约需2个月，成虫在肺内可存活5年左右，长者达20年，产卵量每条每日约1万个。

流行情况　该虫分布较广，日本、朝鲜、菲律宾、泰国、马来西亚、印度、印尼等均有报告。在中国，从青海向东，经甘肃、陕西、山西、河北转向东北辽宁、吉林、至黑龙江一线以南地区，有20个省、市、自治区发现人体感染，其中以浙江、台湾、福建、安徽、四川、辽宁、吉林、黑龙江和河南等省流行较严重，疫区情况多为丘陵山区，沿山溪呈线状分布，各山溪有各自水系，疫源地则以各山脉为中心，随山溪而散布其周围，故疫源地的分布有"聚集性"特点。传染源除病人外，还有病兽或病畜，如虎、豹、狐、狼、猞、大灵猫、食蟹獴、猞猁等野生动物，以及家畜犬、猫等。山溪中具有第一中间宿主螺类，主要为放逸短沟蜷（*Semisulcospira libertina*）、方格短沟蜷（*S. cancellata*）、瘤拟黑螺（*Melanoides tuberoulata*），往往还具有第二中间宿主，如锯齿华溪蟹（*Sinopotamon denticulatum*）、长江华溪蟹（*S. yangtsekiense*）、东北蝲蛄（*Astacides dauricus*）、朝鲜蝲蛄（*A. similis*）等，还有报告在浙江、福建的沼虾、米虾体内发现囊蚴。野猪和野鼠等可成为本虫的转续宿主。蟹体内囊蚴的抵抗力较强。感染方式主要是生食溪蟹或醉蟹、生虾或蝲蛄或其酱等所致。

致病　肺吸虫的童虫和成虫在组织内游走或定居，可引起机械性损伤，虫体的代谢产物等抗原性物质能导致人体的免疫病理反应。其病理过程分3期：①组织破坏期：虫体在组织内移行和停留可引起组织损伤、破坏，形成窟穴状病灶。②组织反应期：在病灶周围组织中出现中性粒细胞和嗜酸性细胞浸润，组织坏死，液化形成脓肿，继后周围肉芽组织增生，逐步形成囊壁，遂成囊肿。囊内含有虫体、虫卵、夏－莱晶体（Charcot-Leyden crystals）。一般一个囊内含1条成虫，个别可有2条或3条。由于虫体游走而离开原囊肿，在其附近又破坏组织，形成新囊肿，在囊肿与囊肿之间有隧道相通。囊肿若穿破入支气管，可咳血痰，如烂桃状，中含大量虫卵。③愈合期：虫体死亡或游走他处，囊肿内含物被吸收，逐步为肉芽组织填充而纤维化，愈合形成瘢痕。肺吸虫童虫在移行过程中可停留在肠、腹腔、肝、脾、肠系膜淋巴结、大网膜、胸膜等处，引起相应部位的损坏病变，形成脓肿。成虫可从肺穿出至纵隔，向上游走，沿颈内动脉周围的软组织到达颅底，再经动脉孔或破裂孔入颅腔侵入大脑，破坏脑组织形成囊肿，可表现占位性病变或脑膜炎症。在肺吸虫病患者中，有0.9%—19.6%病例可出现游走性皮下结节，多见于腹壁，次为胸壁、腰背部，这是其虫体游走所致。

实验室检查　取痰或粪便查卵，典型肺型患者容易查到虫卵。痰液检查需要加等量10% NaOH液进行消化，后离心取沉淀镜检；粪便检查可用沉淀浓集法。对皮下结节型患者，可作活组织检查。免疫学检查对肺外型病例的诊断及各种并殖吸虫病之间的鉴别诊断具有重要意义。①皮内试验：以成虫作为抗原，阳性率高，可用作临床鉴别诊断与流行病学调查，但应注意与华支睾吸虫、日本血吸虫的交叉反应。②对流免疫电泳（CIEP）和琼脂双扩散法：两法并用对诊断与疗效考核有一定价值。③IHA、IFAT：都有较高的敏感性，但仍存在一定的交叉反应问题。④ELISA：对检测抗体方面有良好的敏感性、特异性与可重复性，优于IHA、IFAT，由于治疗后抗体的下降速度较慢，似不宜作疗效考核。⑤单克隆抗体检测循环抗原：中国报道，建立了分泌抗卫氏并殖吸虫成虫和抗囊蚴的单克隆抗体细胞株，应用双抗体夹心ELISA法检测循环抗原，获得满意结果，还具有早期诊断与疗效考核意义。

斯氏狸殖吸虫（*Pagumogonimus skrjabini*）　是引起皮下型并殖吸虫病的病原体，本虫形态、生活史、致病等与四川并殖吸虫（*Paragonimus szechuanensis*）相似，现被认为是同种异名。

成虫呈梭形，狭长，两端较尖，中部较宽，大小为（11—18.5mm）×（3.5—6mm），宽长比例为1∶2.4—1∶3.2，体表皮棘以单生为主，伴有丛生，口吸盘略小于腹吸盘，腹吸盘位于体前1/3处（图）。虫卵的大小变异较大，卵圆形或不规则，卵盖明显，卵壳厚薄不匀，卵内含1个卵细胞和多个卵黄细胞。

斯氏狸殖吸虫的第一中间宿主为泥泞拟钉螺（*Tricula humida*）、中国小豆螺（*Bythinella chinensis*）等。第二中间宿主为多种华溪蟹。贮存宿主为果子狸、狗、猫等。四川并殖吸虫的第一、二中间宿主分别为泥泞拟钉螺及华溪蟹，贮存宿主为狗、猫、鼠、果子狸等。

中国四川、陕西、云南、江西、福建、湖北等省有病例报告。在动物体内发现的还有广东、广西、贵州、甘肃、湖南、河南等省、区。人获感染是生食或半生食含囊蚴的溪蟹所致。由于人非本虫的适宜宿主，在人体内不能发育到成虫，所以该虫对人致病主要是童虫到处游窜，造成局部或全身性病变——幼虫移行症。主要表现为游走性皮下包块或结节，常见于胸背部、腹部，亦可出现于头颈、四肢等处，亦可侵入其他部位。

由于本虫在人体内以童虫寄生，而不能查见虫卵，故宜采用皮内试验等免疫学方法来协助诊断，对皮下结节者可作活检童虫确诊。



斯氏狸殖吸虫成虫

布氏姜片吸虫

布氏姜片吸虫(*Fasciolopsis buski*),简称姜片虫,属片形科(Fasciolidae)吸虫。是姜片虫病的病原体,寄生人(猪)小肠而致病。

姜片虫成虫长椭圆形,肥厚不透明,肉红色,背腹扁平,前端稍尖,后端钝圆,压制的标本似姜片形。雌雄同体,大小为(20—75mm)×(8—20mm),厚0.5—3.0mm。口吸盘位在前端,直径0.5mm,腹吸盘比口吸盘大4—5倍,呈漏斗状,两吸盘相距甚近。消化道有口、咽和短的食道,肠支在腹吸盘之前分叉,沿虫体两侧呈4—6个波浪状弯曲伸向后端,以盲端终止。雌雄同体。虫卵椭圆形,淡黄色,为人体寄生虫卵中最大者,大小为(130—140μm)×(80—85μm),卵壳薄,卵盖小而不明显,卵内含1个卵细胞和20—40个卵黄细胞。成虫以腹吸盘吸附于小肠壁寄生,每条每日可产卵15 000—48 000个,虫卵随粪便排出入水,在适宜温度(27—32℃)下经3—7周,毛蚴成熟孵出,游于水中,遇中间宿主扁卷螺,钻入螺体,经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴,发育繁殖大量尾蚴,从毛蚴侵入螺体至尾蚴逸出约需30余日。尾蚴逸出后,附着于水生植物(红菱、茭白、荸荠等)上,脱尾形成囊蚴,也可直接在水面上形成囊蚴。囊蚴若被人或猪吞食后,经消化液作用,在十二指肠脱囊,童虫吸附于小肠壁,经25—30日发育为成虫,成虫在人体内可存活2年。

姜片虫病呈地方性流行,多见于东南亚各国,估计感染者约1 000万人。中国分布于浙江、江苏、福建、广东、安徽、湖南、四川、山东等18个省、市。流行因素主要有:①传染源为感染者和病猪。②中间宿主与媒介植物存在,如浙江萧山、绍兴流行区,菱塘或茭白田有扁卷螺,中国主要螺种是尖口圆扁螺(*Hippeutis cantori*)、大脐圆扁螺(*H. umbilicalis*)、半球多脉扁螺(*Polypylis hemisphaerula*)和凸旋螺(*Gyraulus convexiusculus*)4种。媒介植物或带虫植物有水红菱、荸荠、茭白、水浮莲等20种。人获感染主要是生食含囊蚴的红菱、荸荠等水生植物,特别是用牙齿啃咬剥菱壳时易受感染。

成虫以吸盘吸附在十二指肠或空肠粘膜上,引起吸附处粘膜损伤或炎症、出血、水肿,甚至产生溃疡或脓肿,粘膜或粘膜下层有炎症细胞浸润,如中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性细胞等。患者出现程度不同的消化功能紊乱,可交替出现腹泻和便秘,伴有上腹痛等。儿童患者影响生长发育,可表现神经症状,如睡眠不安、磨牙、抽搐等。重症病人还可出现全身衰弱、贫血、下痢、营养不良性水肿,甚至腹水等。偶因大量成虫聚集并发肠梗阻。实验室检查在粪中找到虫卵而确诊。

绦虫

绦虫(tapeworms)是属于绦虫纲呈带状的蠕虫。除较重要的带科(Taeniidae)中猪肉绦虫、牛肉绦虫和棘球绦虫将分别列条阐述外,还有膜壳科(Hymenolepididae)、囊宫科(Dilepididae)和裂头科(Diphyllobothriidae)的一些虫种,也可寄生人体引起致病。

微小膜壳绦虫(*Hymenolepis nana*) 属膜壳科,又称短膜壳绦虫,是寄生于人的肠道,引起微小膜壳绦虫病(hymenolepiasis)的病原体。其形态特点见下表。成虫寄生于人或鼠的小肠,脱落的孕节在肠腔中破裂,虫卵随粪便排出,若被宿主吞食,卵内六钩蚴在小肠中孵出,进入肠绒毛中,经4日发育为似囊尾蚴,6日破肠绒毛入肠腔,以其头节附着肠粘膜上寄生、发育为成虫。从宿主吞食虫卵到粪中排卵需2—4周。还有自身感染现象,即孕节在同一宿主体内释出虫卵,六钩蚴孵出,钻入肠绒毛经似囊尾蚴发育为成虫。该虫发育无需中间宿主,但也可经中间宿主(鼠蚤、甲虫、螨)发育为似囊尾蚴,人或鼠吞食这些中间宿主而受感染。成虫的寿命一般不超过1个月。

该虫分布为世界性,温带和热带感染较多。中国散在分布,感染率低于1%,病人与感染鼠是主要传染源,多通过粪便污染食物或手指,误食虫卵引起感染。病人还可自身感染,不断增殖,中国报道一例感染虫数多达37 982条。

由于成虫的机械损伤与分泌物毒性作用,以及似囊尾蚴损坏肠粘膜作用,可致局部充血、溃疡、坏死病

变。重感染者可有胃肠道与神经症状，如腹痛、腹泻、贫血、消瘦、头晕、头痛、失眠，甚至惊厥等。诊断常用粪便检查孕节或虫卵。采用水洗沉淀法或浮集法以提高虫卵检出率。

缩小膜壳绦虫（*Hymenolepis diminuta*）　又称长膜壳绦虫。该虫是鼠类寄生虫，偶尔寄生于人体。

缩小膜壳绦虫在形态上与微小膜壳绦虫区别见表。

两种膜壳绦虫形态比较

膜壳绦虫	成虫				虫卵			
	大小（mm）	节片数（个）	头节	孕节	大小（μm）	形状	颜色	胚膜丝状物
缩小	较大，(200—600)×(3.5—4.0)	800—1000	无顶突与小钩	子宫折成瓣状	较大，(72—86)×60—70	圆形	棕黄色	无
微小	较小，(5—80)×(0.5—1.0)	100—200	有顶突与小钩	子宫膨大囊状	较小，(48—60)×(36—48)	圆形或近圆形	无色透明	有

本虫的生活史与微小膜壳绦虫相似。人体感染是由于吞食含有似囊尾蚴的昆虫所致。

犬复孔绦虫（*Dipylidium caninum*）　属囊宫科。是寄生于犬、猫的绦虫，偶可感染人体。

成虫长10—50cm，有200个节片。头节具4个吸盘，顶突发达可伸缩，小钩4圈约60个；成节和孕节均长大于宽，每节具雌、雄生殖器官两套，生殖孔分列两侧，孕节中子宫分为许多贮卵囊，每个囊内含卵2—40个。虫卵圆球形，透明，直径35—50μm，两层很薄卵壳，内含六钩蚴。成虫寄生狗、猫小肠内，孕节脱落经肛门逸出或随粪便排出，下裂后虫卵散出，如被蚤类幼虫食人，六钩蚴在肠内孵出，钻过肠壁人血腔中发育，待蚤幼虫经蛹变为成虫时，发育为似囊尾蚴，易被犬、猫吞食，似囊尾蚴以头节附着肠壁，经2—3周发育为成虫。

该虫全球性分布，犬、猫感染率很高，狼、狐也可感染，人体感染罕见。中国北京、沈阳、广州和汕头报道数例，多为儿童。一般感染无明显症状。诊断依据粪检找虫卵或孕节，虫卵在贮卵囊内为其特征。

曼氏迭宫绦虫（*Spirometra mansoni*）　属裂头科，又称猬裂头绦虫，其幼虫裂头蚴可寄生人体，是引起曼氏裂头蚴病的病原体。

成虫长60—100cm，节片数约1000节，头节细小纺锤形，背腹侧各有1深凹吸槽。成节与孕节构造基本相同。孕节中子宫呈3—8个螺旋状蟠曲，子宫开口于阴道孔之后。虫卵梭形，两端稍尖，大小约(52—76μm)×(31—44μm)，灰褐色，有卵盖，卵壳较薄，内含一个卵细胞和多个卵黄细胞。裂头蚴长约10—30cm，乳白色，带状，前端稍大，结构与成虫相似，但不分节，具横皱纹，活的虫体能伸缩运动。

该种成虫寄生于猫、犬等动物小肠内，虫卵从子宫孔排出，随粪便排出人水，经3—5周发育成熟，孵出钩毛蚴，若被第一中间宿主剑水蚤吞食后，在其体腔内发育为原尾蚴，含原尾蚴的剑水蚤被第二中间宿主蛙的蝌蚪吞食后，发育为裂头蚴。当蝌蚪变成蛙时，裂头蚴转移至大腿和小腿肌束间寄生，感染蛙若被猫、犬吞食，经3周左右在小肠内发育为成虫，完成其生活史。

该虫分布较广，但人体裂头蚴病并不多见，中国有21省、市报道散发病例。人体感染裂头蚴病主要是贴敷蛙肉所致，民间用生蛙肉或蛙皮贴敷眼部或皮肤伤口，裂头蚴便从蛙肉逸出侵人伤口甚至正常皮肤、粘膜而感染；也可因吞食生的或未煮熟的蛙、蛇、猪肉后，裂头蚴穿过肠壁人腹腔，再移行到其他部位而感染；还可因误食感染的剑水蚤而感染。在人体内不能发育到成虫，但曾有15例人体发现成虫。成虫对人的致病力不大，不引起明显症状，而裂头蚴的危害程度则要大得多，且与其移行和寄生部位相关，常见的寄生部位为眼、口腔、颊部、四肢与腹壁皮下组织，可形成嗜酸性肉芽肿囊包，直径1—6cm，具囊腔，腔内有蟠曲的裂头蚴1—2条或多条。表现有局部游走性结节、疼痛、炎症反应，或相应部位症状。裂头蚴有时可自行逸出而自愈。

成虫感染可用粪检查卵确诊。裂头蚴病则可从作活组织取虫鉴定。

阔节裂头绦虫（*Diphyllobothrium latum*）　属裂头科，是寄生人和动物小肠内的一种大型绦虫。

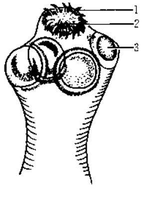
成虫长达10m，具有3000—4000个节片，乳白色，头节细小如匙形，其背、腹侧各具一条深凹的吸槽，颈部细长。节片结构与曼氏迭宫绦虫大致相同，但雌、雄生殖孔同开口于节片前部的生殖腔。虫卵近卵圆形，大小为(55—76μm)×(41—56μm)，浅灰褐色，卵壳较厚，有卵盖，内有刚开始发育的胚胎。成虫寄生于人、犬、猫、猪、狐等的小肠，虫卵在水中经7—15日发育为钩毛蚴，钩毛蚴在水中能生存数天，若被第一中间宿主

剑水蚤吞入发育的原尾蚴,此感染的剑水蚤被第二中间宿主淡水鱼吞食,原尾蚴便移入鱼肌肉中发育为裂头蚴。人因生食鱼肉而感染,经5—6周在肠内发育为成虫,成虫可活5—13年。

该虫分布于亚寒带和温带,中国仅在黑龙江、台湾有几例报道。临床症状不明显,可能出现肠功能异常,若成虫扭结可引起肠梗阻。2%感染者发生恶性贫血,可能是成虫吸取维生素B_{12}或影响造血功能所致。粪便检查发现虫卵可确诊。

猪肉绦虫

猪肉绦虫(*Taenia solium*),又称猪带绦虫、有钩绦虫、链状带绦虫,是寄生人体小肠引起猪肉绦虫病的病原体。幼虫猪囊尾蚴寄生于皮下、肌肉组织及脑、眼等器官,引起囊虫病,可导致严重后果。

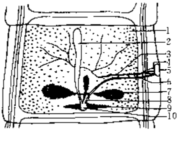


猪肉绦虫头节

1. 顶突 2. 小钩 3. 吸盘



猪肉绦虫孕节



猪肉绦虫成节

1. 睾丸 2. 子宫 3. 输精管
4. 阴茎囊 5. 生殖孔 6. 阴道
7. 卵巢 8. 受精囊 9. 卵黄腺
10. 卵模



猪肉绦虫卵

形态 成虫乳白色,带状,全长3—5m,链体有800—1000个节片。头节球形,直径1mm,有4个吸盘、顶突和排成2圈小钩25—50个。颈部纤细,直径约为头节之半,长5—10mm。幼节宽大于长,成节方形,具两性生殖器官,睾丸约150—200个,卵巢在节片后1/3中部,共有3叶,两侧左右2大叶,中央为1小叶,子宫棒状,为盲管;生殖孔不规则地分布于各节片侧缘中部。孕节长方形,子宫向两侧分支,每侧为7—13支,每支又分多支,呈不规则的树枝状,子宫中约有4万个虫卵。其他器官萎缩,后部孕节可数节同时脱落,随粪便排出。虫卵圆球形,直径30—40μm,卵壳3层,外层与中层易脱落,内层为浅褐色有放射状条纹的胚膜,内含一个六钩蚴。

生活史 猪肉绦虫的终宿主是人,成虫寄生于人的小肠,孕节常数节相连地从链体脱落,随粪便排出的孕节或由于子宫胀破散出虫卵污染地面或食物,被中间宿主猪或野猪吞食后,虫卵受消化液作用,在24—72h内,六钩蚴自卵中孵出,钻入肠壁,随血流或淋巴循环至全身,在肌肉和结缔组织或其他组织内,约经10周发育为囊尾蚴。猪囊尾蚴在猪体的寄生部位以股内侧肌最多,其次为深腰肌、肩胛肌、咬肌等。有囊尾蚴寄生的猪肉俗称"米猪肉"。虫卵若被人吞食,也可在人体内发育为囊尾蚴。人因吃生的或未煮熟的"米猪肉"而感染,囊尾蚴的头节受胆汁刺激而翻出,以吸盘和小钩附着于肠壁,经2—3个月发育为成虫,粪便中可出现孕节或虫卵。猪囊尾蚴在宿主体内平均可活3—5年,成虫寿命最长可达25年以上。

流行情况 猪肉绦虫病主要流行于斯拉夫民族的国家,中、南美洲诸国和印度。在中国分布也较广,东北、西北、华北、内蒙古等局部地区呈地方性流行。云南有些少数民族地区感染率较高,一般存在猪肉绦虫病的地区也存在猪囊虫病。猪肉绦虫感染者是传染源,人得感染是由于吃了生的或未煮熟的含活囊尾蚴猪肉所致。人获猪囊尾蚴感染有3种方式:①自体体内感染:感染成虫者因肠内的成虫孕节脱落或散出虫卵返流入胃,再至小肠,经消化液作用,卵内六钩蚴孵出,再进入血流散至全身,发育为囊尾蚴。②自体体外感染:感染成虫者肠内脱落的孕节排出肛门时,挤出虫卵附于肛门周围或污染衣服,通过手指或接触虫卵,再经口感染。③异体感染:虫卵污染蔬菜、土壤、水或其他食物,人因误食而受染。根据观察,在猪肉绦虫成虫感染者中占2.5%—25%同时并发猪囊虫病,而猪囊虫病患者中21.6%—67.3%伴有成虫寄生,说明自体感染是重要的感染方式。

致病 成虫寄生人体小肠,通常1—3条。由于头节吸盘吸附压迫和顶突小钩的损伤肠壁作用,以及代谢产物的化学性刺激作用,可引起腹痛、腹泻、消化不良等症状,极少数发生肠穿孔或肠梗阻。猪囊尾蚴寄生引起的囊虫病对人的损坏要比成虫严重,甚至造成致残或死亡恶果。寄生人体的囊尾蚴数可由1个至成千上万个,寄生部位甚多,按常见顺序排列为:皮下组织、肌肉、脑、眼、心、肝、肺、舌、腹膜、上唇、乳房、子宫、神经鞘及骨等。寄生囊尾蚴常被宿主组织所形成的包

膜包绕，初期出现细胞浸润，先以嗜酸粒细胞和中性粒细胞为主，后以淋巴细胞和浆细胞为主，尚有巨噬细胞。后期组织发生干酪性变，纤维性变以至钙化。其附近组织有水肿、充血、增生等改变，故有组织的炎症变化与虫体压迫性改变，影响器官功能。

实验室检查　对象应持续数天留全份粪便检查，应注意粪便中的脱落孕节，由于该虫孕节的蠕动力较弱，自动从肛门逸出机会较少，因此粪便中较难检获虫卵或孕节。若粪中检及孕节，可把它夹在两载玻片中，对光观察，据子宫侧支的数目和分支形状确定虫种。也可用透明胶纸或棉签肛门拭子法检查肛周粘附的虫卵，但该虫卵与牛肉绦虫卵相似，不能鉴别。对皮下结节型者可用手术取出结节，在胆汁孵育下头节翻出，按头节上的小钩特点鉴定虫种。对眼囊虫病者可用眼底镜检查。脑、肌肉深部组织囊虫病，可用 CT 检查与免疫学试验。采用囊尾蚴的囊液提纯的抗原，进行皮内试验、间接血凝试验、乳胶凝集试验、ELISA 等检测抗体有一定诊断价值。最近用囊尾蚴抗原制备其单克隆抗体，建立单抗抑制性 ELISA 测定血清和脑脊液的循环抗原，敏感性可达纳克(ng)水平，特异性强，不仅可判断活动性感染，且可作疗效考核。

牛肉绦虫

牛肉绦虫(*Taenia saginata*)，又称牛带绦虫、无钩绦虫、肥胖带绦虫，是寄生人体小肠引起牛肉绦虫病的病原体。

牛肉绦虫与猪肉绦虫的形态相似，列表比较如下：

牛肉绦虫与猪肉绦虫的形态比较

绦虫	成虫					囊尾蚴	虫卵
	体长(m)	节片数(节)	头节	成节	孕节		
牛肉绦虫	5—10	1000—2000	略呈方形，无顶突及小钩	卵巢为2叶，睾丸300—400个	子宫侧支7—13支，二叉性	头节无小钩，不寄生人体	相似，不易区别
猪肉绦虫	3—5	800—1000	略呈球形，有顶突及小钩	卵巢为3叶，睾丸150—200个	子宫侧支15—30支，树枝状	头节有小钩，可寄生人体	相似，不易区别

成虫以头节附着于人体小肠上段肠壁寄生，孕节有显著的活动力，常单节脱落并主动从肛门逸出。牛肉绦虫的生活史与猪肉绦虫类似，只是中间宿主为牛。其致病方式也相似。但囊尾蚴不寄生于人类。本虫广泛分布于世界各地，中国新疆、内蒙古、西藏、四川、广西、贵州、云南等地区有地方性流行。成虫感染多为1条，最多1例达31条。感染率高的流行区可达70%。引起流行的原因是由于人粪污染牧草和水源，牛的放牧受到感染和人食生牛肉所致。通过粪检查孕节，据其子宫侧支特征鉴定虫种。还可用透明胶纸或肛门拭子法作肛门周围查卵。

棘球绦虫

棘球绦虫是一类动物的寄生绦虫，其幼虫期可感染人体致病。主要有细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫2种。

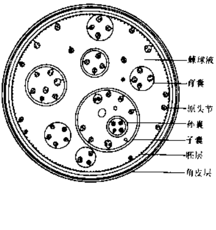
细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)　又称包生绦虫，是寄生于犬、狼等动物的绦虫，但其幼虫棘球蚴(hydatid cyst)是寄生于人或其他动物引起棘球蚴病或包虫病的病原体。

形态　成虫细小，长 2—7mm，虫体除头节颈部外，链体仅含幼节、成节和孕节各1节。头节梨形，具4个吸盘、顶突和两圈小钩，幼节近似方形，成节长大于宽，内含雌、雄性生殖器官，孕节最长，子宫两侧作不规则膨大或分支，含虫卵 500—800 个。虫卵形态与猪肉绦虫卵相似，不易区别。幼虫棘球蚴多呈圆形，囊状，其大小随寄生时间长短、部位不同而变化，从不到 1mm 到数百毫米。棘球蚴囊壁分两层：外层为透明、多层无细胞结构的角皮层，厚约 1mm；内层为单层具有细胞核的胚层，又称生发层。外层系由胚层分泌产物形成，具渗透作用，可吸收营养和排泄代谢产物，能保护胚层。胚层向囊内长出许多原头节和育囊，囊内充满棘球蚴液，无色透明或微黄色，含蛋白质、肌醇、卵磷脂、尿素等。囊内还有脱落的育囊、原头节、小钩碎片或子囊，这些结构的固体物质，统称为棘球蚴砂。育囊似球形，囊壁只有胚层，内含原头节多个，原头节具有吸盘、小钩结构。子囊的囊壁与母囊一样，具有角皮层和胚层，但较薄，有时从子囊内还长出孙囊(见图)。棘球蚴液含量多的可达 1000ml 以上，每毫升(ml)液内可含有大量的原头节，一旦棘球蚴囊破裂，原头节散出，在终宿主体内每个原头节可发育为1条成虫，在中间宿主体内，则可形成1个新的棘球蚴。棘球蚴寄生在中间宿主体内，引起宿主细胞反应，而后由纤维细胞构成的外

层组织,包绕在棘球蚴外壁,称为假囊壁或外囊。有时棘球蚴有外生现象,即向母囊外面衍生,危害作用比内生的大。



细粒棘球绦虫



细粒棘球蚴模式图

生活史　细粒棘球绦虫的成虫寄生于犬、狼等食肉动物的小肠上段,以空肠较多。虫卵或孕节随粪便排出,污染牧场、畜舍、地面及水源等环境,若被中间宿主羊、牛、骆驼、猪、马、鹿等吞食,六钩蚴在十二指肠中从卵孵出,钻入肠壁经血循环至肝、肺等脏器,约经5个月发育成棘球蚴,引起棘球蚴病。内脏中的棘球蚴若被犬、狼等吞食,经8周,囊内每个原头节便在小肠中发育为1条成虫,又可排出孕节或虫卵。狗肠内寄生的成虫数一般数百条至数千条,甚至数万条。成虫寿命约5—6个月。人因误食虫卵而感染,引起棘球蚴病即包虫病。

流行情况　人体包虫病分布于世界各地的畜牧地区。乌拉圭是迄今所报道的包虫病发病率最高的国家之一(20.7人/10万人口)。中国先后有17个省、自治区报告,高发地区在新疆、青海、西藏、宁夏、甘肃、内蒙古西部、四川甘孜、阿坝地区、云南迪庆地区与陕西西北部,受威胁人口5000万。

致病　人因吞食该虫虫卵而感染,六钩蚴可在人体各器官组织内发育为棘球蚴。棘球蚴在局部增长甚慢,半年后才达直径1cm。基本病变:早期为渗出性炎症;晚期则为肉芽肿性或增生性炎症,具有以细胞免疫为主的迟发型变态反应。棘球蚴也可退变衰亡,囊液减少,转变为胶冻样物质,囊壁和子囊也可钙化。棘球蚴致病的严重性与其寄生部位、大小、数量密切相关。中国据3326例分析,最常见的部位为肝(65.5%)、肺(22%),其次为肠系膜与网膜(10%),其他为胸腔、脾、脑、骨、肾、肌肉与皮下等。生长中的棘球蚴压迫与刺激组织,可出现胀痛症状或影响功能,在骨中可致骨折。原发性棘球蚴感染多为单个,继发棘球蚴感染常为多发,可在多器官中发生病变。棘球蚴液若经囊壁渗入血流,可致变态反应,如棘球蚴囊破裂,大量棘球蚴液进入血流,可引起过敏性休克而猝死,也可由于囊内原头节播散至其他组织器官,导致继发性棘球蚴病。

实验室检查　对疑似病人应进一步检查,对非流行区的可疑病人,应询问病史与接触史,再作详细检查,除超声波、X线、CT等检查外,常用免疫学试验:如卡索尼(Casoni)皮内试验,方法简便,以棘球蚴液为抗原,阳性率达90%以上,但假阳性率较高,间接血凝试验和酶联免疫吸附试验可用于检测血清中抗体,但有假阳性。本病忌用诊断性穿刺,以防止过敏反应和继发性棘球蚴病的发生。中国近年来建立细粒棘球绦虫基因库,筛选出6个虫体rDNA基因的阳性克隆,对国内不同地域与不同动物来源的细粒棘球蚴在虫株致病力差异的鉴定,提供了分子基础与实验条件。

多房棘球绦虫(*Echinococcus multilocularis*)　其幼虫泡球蚴是引起人体泡球蚴病即多房型包虫病或泡型包虫病的病原体。

多房棘球绦虫的成虫与细粒棘球绦虫很相似,但虫体较小,仅1.2—3.7mm,一般由5个节片组成。头节有顶突、小钩和吸盘,都较小,最后为孕节,内含袋形膨大的子宫,孕节前有2节成节,睾丸数较少。泡球蚴主要寄生在野生啮齿类动物(田鼠、麝鼠、仓鼠、大沙鼠、褐家鼠等)或人体,主要病变在肝脏,呈弥漫性浸润生长,由许多很小囊泡聚集而成,每个囊泡大小相仿,直径小的仅0.1—1mm,多数为2—5mm。囊泡有胚层和很薄的角皮层,囊体与周围宿主组织间无纤维性膜形成的界限,囊内无液,而含一些胶状物及少数原头节。由于囊泡向周围组织增殖侵蚀,犹如恶性肿瘤,对组织破坏较严重,涉及范围也大。

该虫分布较细粒棘球绦虫局限,更趋于北方。中国新疆、甘肃、青海、宁夏、黑龙江、西藏和四川西部7个省、自治区有病例报道,约300例。

实验室检查　主要用免疫学试验,参照包虫病的诊断法,用X线、A型和B型超声、CT检查。

猪巨吻棘头虫

猪巨吻棘头虫(*Macracanthorhynchus hirudinaceus*)是棘头虫病的病原体。属棘头动物门、棘头虫纲。寄生于猪的小肠,偶可寄生人体。

形态　成虫乳白色,长圆柱形,背腹略扁平,前端较粗,后端较细,体表有横皱纹,前端有一个可伸缩的类球形吻突,其周围有5—6排的吻钩。无消化器官,通过体壁吸收营养。生殖器官浸泡在原体腔的体液中。雌虫较大,为(20—65cm)×(0.4—1.0cm);雄虫较小,为(5—10cm)×(0.3—0.5cm),尾端有交合伞。虫卵椭圆形,深褐色,大小为(67—110μm)×(45—65μm),卵壳厚,成熟卵内含具小钩的棘头蚴。

生活史　包括成虫、虫卵、棘头蚴、棘头体、感染性

棘头体等阶段。成虫寄生于猪、野猪、犬、猫的小肠，虫卵随粪便排出后，在土壤中能活数月至数年。当虫卵被甲虫(天牛、金龟子等)吞食后，棘头蚴逸出，经3—5个月或年余发育为感染性棘头体。人、猪等动物吃了含感染性棘头体的甲虫后，经1—3个月发育为成虫。但人不是该虫的适宜宿主，极少能发育到成熟成虫，因此人粪中很少能查获虫卵。

该虫在捷克、前苏联、泰国、南斯拉夫、意大利、匈牙利、印度、巴西等地曾有病例报道。中国在猪体内感染多见，自1964年辽宁报告2例病人后，山东、河北、广东、河南等省相继报道有200例以上。人获感染的原因，可能与生食或半生食甲虫有关，如辽宁一些地方，居民有烧吃、烤吃，甚至生吃大牙锯天牛(*Dorysthenes paradoxus*)的习俗，患者多为儿童或青年，感染季节与甲虫的活动繁殖季节相关，一般在6—11月。

致病　本虫主要寄生于人的回肠中下段，一般1—2条，多达21条。虫体前端吻突钩附于肠粘膜上，并不断向深层侵入，使粘膜出血、坏死、形成溃疡，重者可导致肠穿孔，危及生命。

线虫

线虫(roundworms)是属于线虫纲、呈圆柱形的蠕虫。除重要且多见的蛔虫、钩虫、蛲虫、鞭虫、丝虫、旋毛虫等将另列条阐述外，还有小杆目(Rhabditata)的粪类圆线虫；圆线目(Strongylata)的东方毛圆线虫、广州管圆线虫；蛔目(Ascaridata)的犬弓首线虫；旋尾目(Spirurata)的棘颚口线虫、美丽筒线虫、结膜吸吮线虫；驼形目(Camallanata)的麦地那龙线虫；鞭尾目(Trichurata)的肝毛细线虫和膨结目(Dictyophymata)的肾膨结线虫等10种，也可能寄生人体致病。

粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)　是类圆线虫病的病原体。本虫为兼性寄生虫，生活史包括有自生世代与寄生世代。寄生于人体小肠可致病。

成虫无色透明，营寄生生活的雌虫较细长，为2.2mm×0.05mm，体表有细横纹，尾端尖细，口腔短，具4个不明显的唇瓣，食道长，占体前1/3。生殖器官双管型。营自由生活的雌虫较粗短，仅1.0mm×0.06mm，食道前后端膨大呈哑铃形。雄虫均较短小，仅0.7mm×0.04mm，虫体略向腹面弯曲，交合刺1对。虫卵椭圆形，大小(50—58μm)×(30—34μm)，壳薄透明，内含已分裂的卵细胞。虫卵在温暖潮湿的土壤内经数小时孵出杆状蚴，1—2日经4次蜕皮发育为自由生活的成虫。在适宜环境中，自由生活世代的发育可继续2代至数代。环境不利时，杆状蚴经2次蜕皮发育为感染期丝状蚴。当人体与土壤中丝状蚴接触时，丝状蚴侵入皮肤，经血循环至肺，穿入肺泡，移行到会厌部被咽下至小肠，钻入粘膜发育为成虫，感染后28日雌虫可产卵，排出体外。雄虫交配后不久死亡。虫卵也可在肠粘膜中孵出幼虫，并从粪便排出。在便秘或免疫缺陷的患者，幼虫可在小肠内发育为丝状蚴，直接钻入肠粘膜发育为成虫，在人体内继续繁殖，引起自身感染。

中国感染病例也不少，其感染与流行同钩虫相似。轻度感染时无明显症状，但在严重自身感染时，可致频繁腹泻，失水与内脏损害，甚至衰竭死亡。幼虫侵入皮肤及经肺移行时，可引起皮肤斑疹、瘙痒或肺部炎症、出血，发生咳嗽、咯痰、发热症状。雌虫在肠粘膜中发育可致粘膜充血、炎症，以空肠上段和十二指肠部位多见。诊断依靠粪便检查或痰液检查中发现幼虫，或从十二指肠液中查到成虫或幼虫。

东方毛圆线虫(*Trichostrongylus orientalis*)　是毛圆线虫病的病原体。中国还有蛇形毛圆线虫(*T. colubriformis*)感染人体记录，但极少见。

成虫纤细，白色透明，无口囊和口齿，咽管圆柱形。雄虫：(4.3—5.5mm)×(0.072—0.079mm)，交合伞显著，交合刺1对，末端有小钩；雌虫：(5.5—6.5mm)×0.07mm，阴门位于体后1/6处，子宫内含卵5—16个。虫卵长椭圆形，一端钝圆，一端稍尖，大小为(80—100μm)×(40—47μm)，壳薄，随粪便排出时卵内含12—20个细胞。成虫寄生于人或绵羊、骆驼的胃和小肠内，卵随粪排出，在外界土壤中发育后，幼虫孵出，蜕皮后成为感染性幼虫，再经人口入胃、小肠，钻入肠粘膜，历数日从肠粘膜逸出，蜕皮后以头端插入粘膜，附于肠壁发育为成虫。该虫常和钩虫混合感染人体，轻者不产生症状，重者可有腹痛、贫血及嗜酸粒细胞增多。粪便检查可找到虫卵，要与钩虫卵相鉴别。该虫主要分布于农村，中国华中、华南、台湾都有报道。

广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*)　是引起管圆线虫病的病原体，为中国学者陈心陶(1933)首先发现并命名。成虫寄生于野鼠肺部血管，幼虫偶可感染人，引起嗜酸粒细胞增多性脑膜脑炎。中国台湾、广州均有病例报告。

成虫纤细，表面光滑，头端有唇3个，背唇具亚中乳突2个，两个侧唇各有1个亚中乳突和1个侧乳突。雄虫：(11—26mm)×(0.21—0.53mm)，交合伞背肋小，交合刺2根等长。雌虫：(17—45mm)×(0.3—0.66mm)，肛门距尾端0.055mm，阴门距尾端0.226mm，子宫双管型，环绕于肠管。虫卵长圆形，大小(64.2—82.1μm)×(33.8—48.3μm)，卵壳薄而透明，排出时内含多个细胞。成虫寄生于鼠的肺动脉，虫卵在肺内孵出第1期幼虫，向上移行至气管，再经食道至肠，随粪便排出，此幼虫若被中间宿主螺、蛞蝓或蜗牛吞入，经2次蜕皮发育为第3期幼虫，具有感染性，再被鼠或人吞食，可移行至脑，最终到肺动脉，经6周发育为成虫产卵。转续宿主为蛙、蟾蜍、鱼类、爬虫类，终

宿主以褐家鼠、黑家鼠多见，中间宿主为大型陆生褐云玛瑙螺(*Achatina fulica*)。

该虫幼虫在人体内移行情况还未完全了解，可能是在脑、脑膜、脊髓、眼、肺等处。移行可致组织损害，死虫可引起肉芽肿炎症反应。临床表现主要为嗜酸粒细胞增多性脑膜脑炎。诊断取脑脊液查幼虫，但不易查到。免疫学试验值得试用。

犬弓首线虫(*Toxocara canis*) 又称犬弓蛔虫，是犬弓蛔虫病的病原体。成虫寄生于犬的小肠，幼虫偶感染人体，引起内脏幼虫移行症。

成虫淡黄色，前端两侧有颈翼。雄虫长4—6cm，后端卷曲，两侧有尾翼，交合刺1对，稍不等长；雌虫长6.5—10cm，阴门位于体中部之前。虫卵短椭圆形，直径75—85μm，壳厚，表面有许多点状凹陷。生活史发育过程和人蛔虫基本相同。虫卵随犬的粪便排出，在外界发育为感染性卵，若被人吞食后，在肠内幼虫孵出，钻入肠壁血管随血流至全身，引起内脏幼虫移行症，因其幼虫较人蛔虫的小可移行至肝、肺、脑、眼等器官生存，刺激组织形成嗜酸性肉芽肿。

诊断可作穿刺或取活组织观察病变及查幼虫，还可作免疫学试验，如皮内试验、IHA、ELISA。乙胺嗪(海群生)和噻苯达唑对其幼虫效果较好。

棘颚口线虫(*Gnathostoma spinigerum*) 是颚口线虫病的病原体。成虫寄生于猫、犬、虎等动物的肠道，幼虫偶可寄生人体，引起皮肤幼虫移行症或内脏幼虫移行症。中国已有病例报道。猪、鼠、鱼、蛙、蛇等可作为该虫的转续宿主。

成虫粗短，头部球形，有8圈小钩，口唇一对，肉质。体表皮棘前端叶状，颈部皮棘三尖状，向后为单尖状，后部无棘。雄虫长11—25mm，后端有假交合伞，于肛殖孔周有乳突4对，交合刺2根，不等长。雌虫长25—54mm，阴门位于体中部略后处，生殖器官双管型。虫卵大小(62—79μm)×(36—42μm)，椭圆形，透明，一端有帽状的粘性栓塞，内含1—2个卵细胞。成虫寄生于终宿主猫、犬肠道，虫卵随粪便排出，入水后经5日发育孵出幼虫，被第一中间宿主剑水蚤吞食，至消化道脱鞘入体腔，7—10日发育为第2期幼虫，受感染的剑水蚤被第二中间宿主淡水鱼、泥鳅吞食，幼虫逸出，经胃壁至肌肉，发育为第3期幼虫，经1—2个月受纤维膜包绕结囊，作为第二中间宿主的还有蟹、蝲蛄、蛙、蛇等。甲壳类、两栖类、爬虫类、鸟类及哺乳动物可作为转续宿主。第二中间宿主或转续宿主若被终宿主吞食，第3期幼虫在胃内脱囊，穿过胃壁入腹腔，到达肝脏再离开。至腹膜、胸膜或肌肉下移行发育为成虫，成虫再钻入胃壁到达粘膜下层，向胃腔突出形成瘤状物，上有小孔，或虫所产的卵从小孔排出。从感染开始至粪便中发现虫卵约需100日，成虫寿命10年。

该虫分布于东南亚地区，中国有7例人体病例报道。人是由于吃了生的或未熟的含第3期幼虫的鱼或转续宿主动物的肉而感染，但人非本虫的适宜宿主，故寄生人体多为幼虫或未成熟的成虫，以致病变部位广泛，如额、面、耳、眼、咽喉、手指、躯干、胸腹部、阴茎、子宫颈等，以及消化、呼吸、泌尿、神经系统。主要导致内脏幼虫移行症或引起皮肤匐行疹，周身出现游走性肿块，局部水肿、疼痛，大量嗜酸性细胞浸润与血中嗜酸粒细胞增多。如幼虫移入脑、眼可引起严重后果。通过活组织检查发现幼虫可确诊，也可用免疫学试验，如皮内试验、沉淀试验、ELISA等来作辅助诊断。

美丽筒线虫(*Gongylonema pulchrum*) 是筒线虫病的病原体。主要寄生于反刍动物体内，偶尔寄生于人体。

成虫细长线状，乳白色，体表有纤细横纹，虫体前端有纵行排列的许多大小不等花缘状表皮隆起，近头端两侧各有1个颈乳突，其后有1对呈波浪状侧翼，延伸至后端表皮隆起终止处。雄虫：(21—62mm)×(0.1—0.36mm)，尾翼1对，左右不对称。交合刺2根，左刺细长，两边有膜状翼；右刺甚短，两边膜状翼较宽阔，引带呈V形。雌虫：(32—150mm)×(0.2—0.53mm)，较大，尾端钝锥状，不对称，阴门位于肛门稍前方。子宫内充满大量虫卵。虫卵椭圆形，大小(50—70μm)×(25—42μm)，卵壳厚而透明，产出的虫卵内含发育的幼虫。成虫寄生于反刍动物(牛、羊、马等)和猪的口腔与食道粘膜下，虫卵随粪便排出，被中间宿主屎甲虫、蜚蠊、螳螂或蝗虫吞食，在肠道中幼虫孵出，入血腔发育为囊状的感染期幼虫。人因吞食中间宿主或饮入污染囊状幼虫的水而感染。幼虫在胃或十二指肠处破囊而出，侵入粘膜，向食管、咽或口腔移行，主要寄生在口腔，发育为成虫。发育时间需50—56日，成虫可活1年半至5年。中国自1955年首例报告后，在18个省、市、自治区相继报道80例，主要是生食甲虫、蟑螂等中间宿主所致。该虫寄生于人体口腔(唇、舌、牙龈、软硬腭、颊、扁桃体等)、咽喉或食管的粘膜与粘膜下层，粘膜局部出现小白泡或线形弯曲隆起，由于虫体移动刺激，故局部有虫爬感、麻木感、肿痛或影响说话，如在食管可致吐血，在咽喉可致喉痒、声嘶，并有嗜酸粒细胞增多。常用针刺挑破粘膜病灶取虫鉴定，此也为治疗措施。

结膜吸吮线虫(*Thelazia callipaeda*) 是吸吮线虫病的病原体。寄生于犬、猫等动物眼部，有时寄生于人眼，多见于亚洲，又称东方眼虫。

成虫线状，体表角皮除两端光滑外，其余部分具横纹，呈叠瓦状环形皱折，侧面锯齿状，头端圆钝无唇，具圆形角质口囊，周有乳突2圈，内圈6个，外圈10个。雄虫：(4.5—17mm)×(0.2—0.8mm)，尾端弯曲如钩，肛殖孔四周有并列的感觉乳突约12对，交合刺2根，长短不同。雌虫：(6.2—23mm)×(0.3—0.85mm)，阴

门位于体前段腹侧,生殖器官双管型,子宫迂曲内充满虫卵。虫卵椭圆形,壳薄,大小为60μm×40μm,内含幼虫。成虫主要寄生于犬、猫等动物、偶可寄生于人的结合膜囊与泪管中,所产的卵被中间宿主家蝇舐食眼分泌物时摄入,在蝇体内孵出幼虫,经2次蜕皮发育为感染性第3期幼虫。如果此家蝇再到另个宿主舐食眼分泌物时,感染期幼虫便可从口器逸出进入结膜囊内,1个月后发育为成虫。该虫分布广泛,亚洲许多国家,如巴基斯坦、印度、孟加拉、泰国、缅甸、日本、朝鲜和中国都有。中国17个省、市、自治区都有病例报告,据1974—1986年不完全统计就有182例。传染源主要是病犬、病猫。家蝇为主要媒介。国外尚有类似的加利福尼亚吸吮线虫(*T. californiensis*),偶寄生于人眼结合膜囊内。成虫在眼结合膜囊内活动,体表锐利的锯齿状横纹,可致机械性损伤,或由虫体分泌物刺激作用,轻者仅有眼部异物感、畏光、流泪、痒感与眼分泌物增多,但视力仍正常,因搔痒可导致继发感染。重者出现眼睑水肿,结膜充血、炎症,形成溃疡,甚至房水浑浊,瞳孔散大,视力下降,眼压上升,继发青光眼,角膜损害、结瘢等。可从患眼处取出成虫鉴定。

麦地那龙线虫(*Dracunculus medinensis*)　是寄生人体皮下组织引起麦地那龙线虫病的病原体,又称几内亚虫或麦地那虫。

成虫细长,前端钝圆,头部隆起,口小呈三角形,位于一个四边形角皮层板中央。口经短小的口囊通人食道,前部为肌质,后端为腺质部分。雄虫体长40mm,此为印度一男性病人自然感染所得之唯一虫体量度,末端向腹面卷曲,交合刺2根。雌虫:(60—120mm)×(0.9—2.0mm),生殖系统双管型,阴道单一,成熟后自寄生部位移行至宿主四肢、背部或其他部位的皮下组织,头端伸向皮肤,释出大量第一期幼虫,引起宿主强烈反应,皮肤表面形成水泡,后溃破,当此部位与冷水接触时,虫体收缩并向伤口伸出,将幼虫间歇产入水中,每次可超过50万条。以后虫体缩回皮下组织,再次与水接触时,又重复上述过程,待亿万幼虫全部产出后,雌虫死亡,伤口愈合。第一期幼虫大小(500—750μm)×(15—25μm),线状,在水中被剑水蚤吞食,经2次蜕皮,发育为感染性幼虫,最常见的中间宿主为刘氏剑水蚤。含感染期幼虫的剑水蚤被人吞食后,经消化液作用,幼虫逸出到达十二指肠,穿过肠壁到腹膜后腔成熟,雌虫约于感染后12个月移行至终宿主肢端皮肤。人体于感染后10—14个月皮肤上出现水泡,雌虫伸出伤口将幼虫产人水中。雄虫于感染后3—7个月死亡。成虫还可寄生于犬、马、牛、狼、豹、猴、猫等体内。该虫分布于热带、亚热带地区,全世界估计每年有1 000万患者,中国仅有猫、犬感染的报道。

肝毛细线虫(*Capillaria hepatica*)　是毛细线虫病的病原体,偶而寄生人体。

成虫纤细,乳白色,雌虫:(53—78mm)×(0.11—0.2mm),食道占体长1/3,生殖孔位于体前1/4处,呈膜状隆起。雄虫比雌虫小一半,食道占体长之半,交合刺单个。虫卵大小为(51—68μm)×(27—35μm),形似鞭虫卵,但两端的透明栓不突出,卵壳表面有许多细横纹线。该虫寄生于鼠类宿主肝脏,产卵于肝组织内,待死亡尸体分解后,虫卵才释出散布于土地上,或感染鼠被其他动物吞食后,其肝内虫卵随粪便排出。虫卵在土壤中经1—2个月发育为感染期卵(内含幼虫),当宿主吞食被感染期卵污染的食物或水而受感染,卵内幼虫在肠中孵出,钻入肠粘膜经血流入肝,3周后发育为成虫,雄虫寿命约40日,雌虫约59日。人体感染仅有24例报告。成虫在肝组织内产卵,引起组织灶性坏死,脓肿、肉芽肿等,出现肝、脾肿大、腹泻、发热营养不良症状与嗜酸粒细胞增多。

肾膨结线虫(*Dioctophyma renale*)　是寄生于犬、貂肾脏或腹腔内的线虫,偶而感染猪、马、牛等动物,寄生人体罕见,可致泌尿系统损害。

蛔虫

蛔虫,学名似蚓蛔线虫(*Ascaris lumbricoides*),又称人蛔虫,属蛔目。是蛔虫病的病原体,为最常见的人体寄生虫,寄生于小肠。

形态　蛔虫是一种大型线虫,长圆柱形,状似蚯蚓,新鲜时粉红色或微黄色,体表两侧具有两条明显的侧线,前端有一口孔,其周围有呈"品"字形的3片唇瓣。唇瓣内缘有细齿,侧缘各有小乳突1对。雄虫大小为(15—31cm)×(0.2—0.4cm),生殖器官单管型,尾端向后腹面弯曲,交合刺2根。雌虫大小为(20—35cm)×(0.3—0.6cm),尾端尖直,生殖器官双管型,阴门位于体前1/3与体中1/3交界处。虫卵分受精卵与未受精卵两类。受精卵宽椭圆形,大小为(45—75μm)×(35—50μm)。卵壳表面有层凹凸不平的蛋白质膜,常被胆汁染成棕黄色,卵壳自外向内分3层:外层薄,为受精膜;中层厚而透明,为壳质层;内层为蛔甙层,或称酯层,此层在光学显微镜下不易见到,具有防护和物质交换功能。卵内含1个大而圆形卵细胞,其两端与卵壳之间留有新月形的间隙。未受精卵长椭圆形,形状不规则,大小(88—93μm)×(38—44μm)。蛋白质膜与卵壳均较薄,无蛔甙层。卵内含有大小不等反光性较强的屈光颗粒。受精卵或未受精卵的蛋白质膜有时脱落,此时卵壳无色透明,卵内结构不变。

生活史　成虫寄生于人体小肠内,摄取肠内半消化物为营养。雌雄成虫交配后,雌虫产卵,卵随粪便排出体外,未受精卵不能发育而死亡。受精卵在潮湿、荫蔽、氧气充足的土壤中,和在适宜温度(22—30℃)下约经2周,卵细胞发育为幼虫,再经1周蜕皮1次,即为

感染性卵。感染性虫卵被人吞食后，进入小肠，幼虫释出壳质酶、酯酶和蛋白酶消化卵壳，幼虫孵出，侵入肠粘膜和粘膜下层，并侵入小静脉，经肝、右心到达肺部，或侵入淋巴管经胸导管到达肺部，幼虫在肺内进行 2 次蜕皮，再穿过肺泡，沿支气管、气管移行至咽部，经吞咽而入食管、胃至小肠，再经第 4 次蜕皮，数周后发育为成虫。自吞食虫卵感染开始至产卵需 60—75 日。雌虫产卵量大，每条每日可产卵 20 万个，成虫寿命 1—2 年，雄虫较短，交配后不久死亡。

流行情况　蛔虫的感染极普遍，WHO(1990)报道："全球蛔虫感染者超过 10 亿，每年死亡人数至少 2 万。"蛔虫的感染普遍原因在于：①该虫生活史简单，不需中间宿主。②蛔虫的生殖力强，产卵量大。③卵对外界抵抗力强，食用醋、酱油及腌菜用的盐水，以及 2mol/L 盐酸或氢氧化钠等对虫卵均无影响。④使用未经处理的粪便施肥，造成土壤与蔬菜的污染，随地大便以及鸡、犬和蝇类的机械性携带。人体感染是通过污染的手指或吃了不洁的瓜果蔬菜及饮水所致。

致病　(1) 幼虫的致病作用：幼虫侵入肠粘膜可致上皮细胞裂解，局部出现炎症反应，移行经肝时可引起轻微炎症，至肺时可损伤肺毛细血管产生出血、炎症与肉芽肿反应，支气管内分泌物增多，出现咳嗽、胸痛、哮喘症状。幼虫的抗原刺激，初次感染时，IgM 和 IgE 增高，再次感染时，IgG 和 IgE 升高。还可表现细胞免疫功能的抑制，如淋巴细胞转化和巨噬细胞移动受到抑制。在重度感染时，幼虫还可进入体循环到淋巴结、甲状腺、脾、脑、脊髓等处，引起异位病变，还可到肾脏，经尿排出。

(2) 成虫的致病作用：现已证明，蛔虫的分泌物中含有抗胃蛋白酶、胰蛋白酶的物质，故能抗御宿主消化液作用而存活于肠腔中。寄生部位以空肠最多，回肠次之，十二指肠更少。成虫以肠腔内半消化物为食，掠夺大量营养，加上虫体的机械性与分泌代谢物的化学性刺激，损伤粘膜，影响宿主对蛋白质、脂肪、糖类、维生素 C、B、A 的消化和吸收，引起营养不良。并由于肠壁受刺激与痉挛，患者出现间歇性脐周腹痛，消化不良、腹泻或便秘症状，尤其在儿童，因营养不良而影响生长发育。成虫尚可进入胆道引起阻塞，成虫过多时可导致肠梗阻。

(3) 虫卵的致病作用：若蛔虫侵入肝、腹腔、肺等处，所产的虫卵在组织内可致肉芽肿病变，系由嗜酸粒细胞、异物巨细胞、纤维细胞和纤维母细胞组成。

实验室检查　粪便中查见虫卵或排出、吐出蛔虫可确诊。常用粪便直接涂片法检查，在载玻片上先滴加生理盐水，后挑取少许粪便作涂片，镜检。必要时用沉淀浓集法或改良加藤厚涂片法。

钩虫

钩虫(hookworm)是钩虫感染或钩虫病的病原体，属圆线目线虫。寄生人体的钩虫有 5 种，其中主要的是十二指肠钩口线虫(*Ancylostoma duodenale*，简称十二指肠钩虫)和美洲板口线虫(*Necator americanus*，简称美洲钩虫)两种。由于钩虫分布广泛，对人危害严重，故列为中国五大寄生虫病之一。此外，偶而寄生人体的还有锡兰钩口线虫(*A. ceylanicum*，简称锡兰钩虫)、犬钩口线虫(*A. caninum*，简称犬钩虫)和巴西钩口线虫(*A. braziliense*，简称巴西钩虫)3 种。此种幼虫可侵入人体引起皮肤匐形疹，但一般不能发育为成虫。

形态　五种钩虫的形态鉴别见表 1。虫体内有头腺一对，能分泌抗凝素和乙酰胆碱酯酶，具有抗凝血酶原，有抗血凝作用，因此在它的宿主体内可引起出血不止。

表 1　五种钩虫的鉴别要点

鉴别点	十二指肠钩虫	美洲钩虫	锡兰钩虫	巴西钩虫	犬钩虫
体　态	C 形	略呈 S 形	C 形	C 形	C 形
大小 雌	(10—13)×0.60	(9—11)×0.35	(8.7—10.3)×0.42	(9—10.5)×0.38	14×0.6
(mm)雄	(8—11)×0.45	(5—9)×0.30	(7.5—8.7)×0.35	(7.8—8.5)×0.35	10×0.4
口　囊	二对腹齿大小几乎相等	腹侧有半月形切板一对	二对腹齿内侧一对小，但明显	二对腹齿内侧一对小而不明显	三对腹齿最内侧一对最小
雄虫交合伞	宽而短，扇形，背肋有三小分支	长>宽，圆形，背肋有二小分支	长宽相等，侧肋较长，中分支与后分支平行	长宽相等，侧肋三分支各自分离	大而宽，肋长而细
雌虫阴门位置	虫体中部之后	体前 1/3 与中部之间	虫体中部之后	虫体中部之后	虫体中部之后
尾　刺	有	无	有	有	有

虫卵呈长椭圆形，大小为(57—76μm)×(36—40μm)，卵壳极薄，无色透明，新鲜粪便中的虫卵，内含4—8个卵细胞，卵细胞与卵壳之间有明显的空隙，便秘患者或粪便排出后放置过久，卵内细胞继续分裂为多细胞期，最后发育为幼虫。各种钩虫的虫卵形态相似，不易区别。幼虫，简称钩蚴，分杆状蚴和丝状蚴两阶段。杆状蚴头端钝圆，尾端尖细，口腔细长能取食。其发育过程分2期：第一期杆状蚴较小，蜕皮后为第二期杆状蚴；第二期杆状蚴蜕皮后形成丝状蚴，其蜕去的皮披于体表，形成鞘膜。此期丝状蚴虫体运动活跃，口壁的背、腹面各有一咽管矛，具有穿刺作用，并有感染性，而且从形态上可鉴别十二指肠钩虫与美洲钩虫。其鉴别特征见表2。

表2　两种钩虫丝状蚴的鉴别

鉴　别	十二指肠钩虫丝状蚴	美洲钩虫丝状蚴
体长(mm)	0.66	0.56
活　动	活泼，头尾同时左右摆动	缓慢，以头端左右摆动为主
外　形	细长，圆柱形，头端扁平，中间微凹，尾端逐渐尖细(较钝)	较短粗，纺锤形，头端圆形无凹陷，尾端较尖细
鞘膜横纹	不明显	显著
咽管矛	不明显，二矛间距离宽	明显，二矛间距离窄
肠　管	管腔较窄，肠细胞颗粒丰富	管腔较宽，肠细胞颗粒少

生活史　成虫寄生于小肠上段，以空肠为主。两性虫体成熟后，交配产卵。十二指肠钩虫每条每日产卵1.5万—3.0万个，美洲钩虫为0.5万—1.0万个。卵随粪便排出体外，在适宜温度(25—30℃)、湿度(相对湿度60%—80%)、荫蔽和含氧充分的松土中，24h便可孵出第一期杆状蚴，48h经第1次蜕皮发育为第2期杆状蚴，再经5—6d，进行第2次蜕皮，长成丝状蚴，是其感染期。丝状蚴多在距地面1.3—6.0cm内土层中，一般可存活3—4周。在地面上幼虫多聚集一起，能向上移动，并具有向温性、向触性。当人皮肤与其接触时，丝状蚴受人体表温度的刺激，以及咽管矛的穿刺作用，经手指或足趾间皮肤薄嫩处，或通过毛囊、汗腺或皮肤破损处钻入皮肤，约需30min—1h。十二指肠钩虫还可经口感染，丝状蚴直接经胃或口腔、食管粘膜侵入血管，再经血循环最后到达肠腔发育为成虫。钩蚴侵入皮肤后，先在皮下组织停留数小时至24h，进入毛细血管或淋巴管，随血流经右心到达肺部，穿破微血管入肺泡，循支气管、气管上行至会厌部，再经吞咽下行经胃到达小肠，部分幼虫可随痰咳出。进入肠腔的幼虫蜕皮2次，发育为成虫。自幼虫侵入至成虫产卵，一般需5—7周。成虫寿命约1—2年，也有长达5—7年。除上述感染途径外，钻人母体内的幼虫也可通过胎盘传给胎儿，但极罕见。

流行情况　钩虫感染遍及全球，感染人数达9.3亿，以热带、亚热带地区多见。中国除西藏、新疆、甘肃、青海等地区外，其他地方均有不同程度的流行，大部分地区为十二指肠钩虫和美洲钩虫混合感染区，虫种比例华南和西南地区以美洲钩虫为主，十二指肠钩虫多分布在华东与华北地区。钩虫感染者或钩虫病者是钩虫病的传染源。

致病　两种钩虫的致病作用大致相同，但十二指肠钩虫引起皮炎者较多，其成虫导致宿主贫血也较严重。

幼虫的致病作用　主要引起"钩蚴性皮炎"与肺部损害。在感染性丝状蚴侵入皮肤后数分钟至1h，引起"钩蚴性皮炎"，局部皮肤出现斑疹或丘疹，伴有烧灼、针刺感、奇痒，继而变为水疱。幼虫移行至肺时，损及肺微血管和肺泡，可致局部出血与炎性病变，患者出现咳嗽、咳痰、痰中带血、发热等症状，甚至可致嗜酸粒细胞增多、哮喘与呼吸困难等。经数日或10多日自行消失。

成虫的致病作用　①肠道病变：钩虫以钩齿或切板咬附于肠粘膜上，并不断更换咬附部位，造成多处损伤、出血，可致消化道功能紊乱。②贫血：这是钩虫的主要危害。钩虫咬附肠粘膜时，头腺分泌抗凝素使伤口不易凝血而有利吸血。用放射性核素^{51}Cr标记红细胞测试，表明美洲钩虫每条每天所致失血量约为0.02—0.1ml，十二指肠钩虫较之高出6—7倍。钩虫引起贫血的原因有：钩虫本身的吸血；吸血时，咬附部位粘膜伤口的渗血；在虫体更换咬附部位后，原伤口仍受抗凝素作用继续渗血；因肠壁损害，影响铁质和蛋白质等造血原料吸收，减少血红蛋白合成。因此，钩虫病贫血属低色素小细胞型(缺铁性)贫血。③异嗜症：有的钩虫病患者喜食生米、豆类、茶叶、泥土、煤屑、碎布等非正常食物，原因尚未明了。④儿童钩虫病患者可出现营养不良、发育障碍。

实验室检查　从粪便中检出虫卵和孵出钩蚴可作为确诊的依据。常用的检查方法有：①粪便直接涂片法：该法简便，但对轻感染者易漏诊。②饱和盐水浮聚法：根据钩虫卵的比重(1.06)较饱和盐水比重(1.20)轻的原理，取指形管或空青霉素瓶先加少量饱和盐水(食盐37g加水100ml配成)，后加粪样捣匀，再加饱和盐水至满管口，覆盖载玻片于管口，15min后，取下载玻片镜检，该法方便，具浓集作用，效果好。③小试管滤纸培养法：将粪样涂于滤纸条上，插入小试管中，加少量冷开水，置28—30℃下培养3—7d，可孵出钩蚴，并发育到丝状蚴。该法肉眼可见，如检及丝状蚴还可鉴定虫种。④感染度测定：作为流行病学调查与疗效考

核，需作虫卵的定量计数，一般按每克(g)粪便的虫卵数为单位，将钩虫的感染度分为3等：小于2 000个卵/g粪，为轻度感染；2 000—10 000个卵/g粪，为中度感染；大于10 000个卵/g粪，为重度感染。采用的方法有：改良洪氏虫卵计数法、改良加藤厚涂片法、钩蚴培养计数法等。

蛲虫

蛲虫(pinworm)，学名蠕形住肠线虫(*Enterobius vermicularis*)，属尖尾目，是蛲虫病的病原体。寄生于人体盲肠，儿童感染多见。

成虫细小，乳白色，头端两侧角皮隆起形成头翼，体壁角皮上可见环纹，口囊不明显，口孔周围有3个唇瓣。食道末端呈球形。雄虫大小仅(2—5mm)×(0.1—0.2mm)，后端向腹面卷曲，末端有1对尾翼，交合刺1根。雌虫较大，(8—13mm)×(0.3—0.5mm)，虫体中部膨大，尾端长而尖细，阴门位于虫体前1/3腹正中线上，肛门位于虫体后1/3处。虫卵无色透明，大小为(50—60μm)×(20—30μm)，为不对称椭圆形，一侧扁平，一侧稍凸，卵壳较厚，内含一发育至蜷曲的蝌蚪样幼虫。成虫寄生于人体的盲肠、结肠和回肠下段，严重时也可至小肠上段、胃和食管。虫体可游离于肠腔或附着于肠粘膜上，以肠内容物、组织液或血液为食。雌、雄成虫交配后，雄虫很快死亡。妊娠雌虫常因虫卵充盈子宫而脱离宿主肠壁，向肠腔下段移行，但在肠内一般不排卵，而当宿主睡眠时，雌虫移行至肛门外，在肛周湿润皮肤处，虫体受到空气、温度和湿度变化的刺激，大量排出虫卵，每条可排卵4 600—16 000个，产卵后，雌虫干瘪死亡，但也有的再返回肛内，有的爬入阴道、尿道等处。雌虫爬出肛门产卵的时间，常在宿主入睡后1—3h。肛周皮肤上的虫卵发育迅速，约经6h卵内幼虫成熟，蜕皮一次后即成为感染性卵，若患者在肛周抓痒时，手指便沾染虫卵，随着用手取食便可摄入口中，造成自身感染，或因感染性虫卵比重小，随尘埃飞扬于空中，也可被人吸入再咽下而感染。虫卵进入十二指肠中孵出幼虫，幼虫向下移行，再经3次蜕皮，在结肠内发育为成虫。从吞入感染性卵至发育成熟，约需1个月。雌虫寿命约2—4周。

蛲虫感染遍及全球，一般城市高于农村，儿童高于成人，尤以集居的儿童感染率更高。近年中国调查表明，儿童感染率有的仍在40%左右。患者是唯一的传染源，传播途径主要为肛门—手—口的直接感染。感染方式有自身感染和异体感染两种。

蛲虫感染者一般无明显症状，其主要的特殊症状是夜间肛门与会阴部皮肤瘙痒，这是由于雌虫在夜间爬出肛门产卵所致，因为奇痒难忍，便用手抓痒，若抓破皮肤，易导致继发细菌感染，引起肛周炎症或湿疹。成虫寄生肠内，刺激肠粘膜，可致慢性炎症病变，偶有肠功能障碍，恶心、腹痛与消化不良，重者出现腹泻，影响儿童生长发育。寄生于阑尾的蛲虫，可引起急、慢性阑尾炎。成虫异位寄生可致较严重后果，多见于女性患者：①雌虫在肛门外产卵时移行到外阴部，经阴门进入阴道、子宫、输卵管，引起炎症病变，有时还可侵入腹腔、腹膜、肠系膜、肝、脾部位，引起肉芽肿病变。②雌虫也可经尿道口进入泌尿系统，如尿道、肾盂、前列腺等，引起肉芽肿。男性患者也可见。

由于蛲虫不在肠中产卵，粪检阳性率低，故常作肛周检卵法来诊断，如透明胶纸法或棉签肛拭子法。检查时间宜在清晨起床和未解大便或洗澡之前，用透明胶纸粘贴肛周虫卵或用棉签擦拭肛周，后作镜检，阴性者应连查2—3次。此外，于夜间儿童入睡后在肛周检获成虫，或在粪便中发现成虫也能确诊。

鞭虫

鞭虫(whipworm)，学名毛首鞭形线虫(*Trichuris trichura*)，属鞭尾目，是鞭虫病的病原体。寄生于人体盲肠、阑尾。

成虫外形似马鞭、前端细后端粗。雄虫较小，长约30—45mm，前后端比例为3:2。尾端向腹面作360°螺旋卷曲，交合刺1根；雌虫较大，长35—50mm，前后端比例为2:1，末端钝圆不卷曲，阴门位于食道和肠管连接处的腹侧。雌、雄虫的食道细长，其前段很短为肌质性，后段为单细胞腺体，由单个的杆状细胞排成串珠状，此细胞能分泌抗原物质。虫卵呈橄榄形，似腰鼓状，大小为(50—54μm)×(22—23μm)，壳厚，棕黄色，卵壳两端各有塞状透明栓1个，卵内含1个未分裂的卵细胞。鞭虫成虫寄生于盲肠、阑尾处，以纤细的前端插进肠粘膜及粘膜下层，以血液和组织液为食，雌虫每条每日产卵5 000—7 000个，虫卵随粪便排出，在适宜的温、湿度下经3周发育为含有幼虫的感染性卵。感染性卵如被人吞人，在小肠内孵出幼虫，幼虫钻入肠粘膜的绒毛中，约10d回到肠腔，移行至盲肠，经1—3个月发育为成虫。成虫寿命约为3—5年。

鞭虫呈世界性分布，与蛔虫分布大体一致，但感染率较低，多见于热带、亚热带地区，中国也以温暖、潮湿的南方较多。鞭虫感染者是唯一传染源，虽然人鞭虫可寄生于猿猴，但猿猴在人群中传播上作用不大。该虫的传播因素、传播方式和途径均与蛔虫相似。成虫寄生于盲肠、阑尾处，由于虫体的机械性损伤及其分泌物刺激，可使肠壁局部组织发生充血、水肿、炎症反应。诊断以粪检查到虫卵为依据，常用直接涂片法、沉淀法或浮集法。

丝虫

丝虫(filaria)是丝虫病的病原体,属丝虫目。寄生人体的丝虫有8种:班氏吴策线虫(*Wuchereria bancrofti*,简称班氏丝虫)、马来布鲁线虫(*Brugia malayi*,简称马来丝虫)、帝汶布鲁线虫(*B. timori*,帝汶丝虫)、旋盘尾线虫(*Onchocerca volvulus*,盘尾丝虫)、罗阿罗阿丝虫(*Loa loa*,罗阿丝虫)、常现盖头线虫(*Dipetalonema perstans*,常现丝虫)、链尾盖头线虫(*D. streptocerca*,链尾丝虫)、欧氏曼森线虫(*Mansonella ozzardi*,欧氏丝虫)。其中,班氏丝虫和马来丝虫引起的淋巴丝虫病与盘尾丝虫所致的河盲症对人类健康危害最为严重,被列为世界六大热带病之一。中国仅有班氏丝虫和马来丝虫两种,其所致的丝虫病被列为我国五大寄生虫病之一。

8种丝虫的比较见表1。

表1　寄生人体的八种丝虫特征

虫　种	寄生部位	传播媒介	临　床　表　现	地　理　分　布
班氏丝虫	淋巴系统	蚊	淋巴结淋巴管炎,鞘膜积液,乳糜尿,象皮肿	世界性,北纬40°至南纬28°
马来丝虫	淋巴系统	蚊	淋巴结淋巴管炎,象皮肿	亚洲东部和东南部
帝汶丝虫	淋巴系统	蚊	淋巴结淋巴管炎,象皮肿	帝汶岛和小巽他群岛
盘尾丝虫	皮下组织	蚋	皮肤结节,失明	非洲,中美和南美
罗阿丝虫	皮下组织	斑虻	皮肤肿块	西非和中非
链尾丝虫	皮下组织	库蠓	常无致病性	西非和中非
常现丝虫	胸腔、腹腔	库蠓	无明显致病性	非洲、中美和南美
欧氏丝虫	腹　腔	库蠓	无明显致病性	中美和南美

形态　下列成虫、微丝蚴形态特点。

成虫　班氏丝虫和马来丝虫成虫的形态区别见表2。

表2　班氏和马来丝虫成虫形态的区别要点

鉴别特征	班氏丝虫		马来丝虫	
	雌	雄	雌	雄
体长(mm)	58.5—105	28.2—42	40—69.1	13.5—28.1
体宽(mm)	0.2—0.3	0.1—0.15	0.12—0.22	0.07—0.11
尾部	略向腹面弯曲,角皮层具小突起	卷曲半至3圈	略向腹面弯曲,角皮层具无数小突起	卷曲2—3圈
头端乳突	2圈,每圈6个,较小,较不显著	2圈,每圈6个,较小,较不显著	2圈,每圈6个,较大,较显著	2圈,每圈6个,较大,较显著
泄殖腔两侧及前后乳突		两侧:8—12对 前:1个 后:1—2对		两侧:4对 前:1个,大* 后:1对
尾端乳突		4个		2个(若干个)*
左(长)交合刺		中部简单		中部复杂
右(短)交合刺		棕色		半透明
长、短交合刺基部长度之比		1.5:1		2:1
雌虫子宫及阴道内微丝蚴特征	具班氏微丝蚴的特征		具马来微丝蚴的特征	

*陈子达(1957)、李非白等(1964)认为无泄殖腔前和尾端乳突

微丝蚴　两种微丝蚴形态相似。活体时运动活泼,似蛇行状。染色后可见虫体细长,头端钝圆,尾端尖细,外披鞘膜,角皮层光滑具纤维横纹。体内有许多圆形或卵圆形的体细胞核,简称体核。头、尾端无核处分别称为头隙和尾隙。约于虫体前1/5处有神经环,其后有排泄孔和一个排泄细胞,虫体后部有一个G细

胞和3个R细胞(即形成直肠细胞)。其后有一肛孔。两种微丝蚴形态见图,鉴别要点见表3。

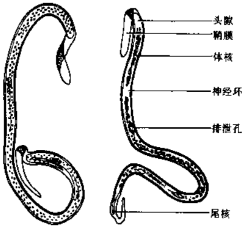
表3 班氏与马来微丝蚴形态鉴别要点

鉴别要点	班氏微丝蚴	马来微丝蚴
大小(μm)	(224—296)×(5.3—7.0)	(177—230)×(5—6)
体态	柔和,弯曲自然	僵直,大弯中有小弯
头隙	长度与宽度相仿或仅为宽度一半	长度为宽度二倍
体核	圆形或椭圆形,较小,大小均匀,排列疏松,清晰可数	卵圆形、较大、大小不匀,排列、紧密,常重叠,不易分清
尾核	无尾核	有二个较小的尾核,前后排列

腊肠期蚴 是在蚊虫体内发育的第一期幼虫,外形似腊肠状,保存了微丝蚴原来尾端构造的特征。经蜕皮后成为第2期幼虫。

丝状蚴 在蚊体内发育的第3期幼虫,具感染性。虫体细长,头端略尖,尾端截形,消化道完整。

生活史 班氏和马来丝虫的生活史都需要经过在蚊体(中间宿主)和在人体(终宿主)内的发育阶段。



班氏微丝蚴　　马来微丝蚴

在蚊体内发育 当媒介蚊虫叮吸带有微丝蚴的感染者时,微丝蚴随血液进入蚊胃,部分虫体被杀死而分解,仅少数生存下来,约经1—7h,脱去鞘膜,穿过胃壁进入胸肌,虫体活动减弱,伸直,2—4d内缩短变粗,形似腊肠,称腊肠状蚴,即为第1期腊肠状蚴,之后虫体增长,蜕皮一次,发育为第2期腊肠状蚴。虫体进一步增长,内部组织分化,消化道形成,再蜕皮一次,发育为第3期幼虫,即丝状蚴,此时丝状蚴离开胸肌,移入血体腔,其中大多数移到蚊虫下唇,当蚊虫再次叮吸人血时,这种具有感染性的丝状蚴,便可从蚊虫下唇逸出,主动侵入人体。在蚊体内的幼虫,仅仅发育而不增殖。微丝蚴感染蚊虫后对蚊也有影响,实验表明:人血中的微丝蚴密度要达到每20mm^{3}血量中有15条以上才能使蚊虫感染成功,但密度在100条以上时,由于损坏蚊体组织,如飞行肌受损坏,则可导致蚊虫死亡。微丝蚴在蚊体内发育到丝状蚴所需时间与温、湿度相关,在适宜温度20—30℃、相对湿度80%—90%下,马来丝虫在中华按蚊体内的发育时间为6—6.5d,班氏丝虫在易感的蚊体内约需10—16d。

在人体内发育 当感染性蚊虫叮吸人血时,丝状蚴主动从蚊下唇逸出,再经叮咬的伤口或附近的正常皮肤进入人体,最后移行至淋巴系统,经2次蜕皮,发育为成虫。最早出现微丝蚴时间在感染后75d,大多在80—90d。人是这两种丝虫唯一的终宿主。在中国尚未发现保虫宿主,在印尼、马来西亚等地,发现猴、猫是当地马来丝虫的保虫宿主。丝虫成虫寄生在淋巴管或淋巴结内,两种丝虫的寄生部位不同:马来丝虫寄生于上、下肢的浅部淋巴系统,尤以下肢多见;班氏丝虫除浅部淋巴系统外,还寄生于深部淋巴系统中,主要见于下肢、阴囊、腹腔、腹股沟、肾盂等部位。雌、雄成虫常相互缠绕一起,交配后,雌虫产微丝蚴。多数微丝蚴随淋巴经胸导管至血循环。根据微丝蚴在外周血液循环中出现时间,分周期型和亚周期型。周期型微丝蚴白昼滞留于肺血管内,夜晚则出现于外周血循环中,这种现象称为"夜现周期性"(nocturnal periodicity),中国分布的两种丝虫均属周期型。微丝蚴出现于外周血液时间:班氏丝虫在晚10时至次晨2时;马来丝虫在晚8时至次晨4时;亚周期型的微丝蚴出现以夜间多,而白昼也可在外周血液中出现,如在斐济、泰国等地所见的班氏丝虫和东南亚所见的马来丝虫。关于微丝蚴在外周血液夜现周期性的原因,尚未研究清楚。一般认为这与中枢神经的兴奋和抑制有关,当给予中枢神经兴奋剂时,外周血中微丝蚴含量减少,而给予抑制剂时,则微丝蚴量增多,夜间睡眠时,中枢神经系统受抑制,迷走神经兴奋,导致了肺部微血管舒张,微丝蚴便出现于外周血中。微丝蚴在人体内存活时间约2—3个月,也有人估计可达2年以上。至70年代,中国已成功建立了马来丝虫感染长爪沙鼠的动物模型,为进一步开展丝虫的生物学特性,致病与免疫、诊断和药物治疗等研究提供了良好条件。

流行情况 班氏丝虫分布很广,在东半球自北纬42°至南纬28°,西半球自北纬30°至南纬30°的广大地区内,均有不同程度流行,但以亚洲和非洲较为严重。中国曾流行于山东、河南、江苏、上海、浙江、安徽、湖北、湖南、江西、福建、台湾、贵州、四川、广东、广西和海南等16个省、市、自治区。马来丝虫的分布限于亚洲,主要流行于东南亚,中国分布与班氏丝虫基本相同,但山东和台湾仅见班氏丝虫,而无马来丝虫。丝虫病的传染源是血中带有微丝蚴的病人或带虫者,有体征的晚期患者仅2.6%—4%具微丝蚴血症,而无症状的带

虫者人数较多,起传染源作用意义大。传播媒介的蚊种,中国证实有 18 种,其中,淡色库蚊(*Culex pipiens pallens*,分布于北纬 32°以北地区)和致倦库蚊(*Culex pipiens fatigans*,分布于北纬 32°以南地区)是班氏丝虫的主要传播媒介。嗜人按蚊和中华按蚊是马来丝虫的主要传播媒介。现已证实,不同年龄、性别、种族、职业的人都对丝虫易感,由于人群中受蚊叮吸机会不同,可能是产生感染率差异的原因。气候是影响流行的重要自然因素,如温度、湿度、雨量等,不仅与蚊媒的孳生、繁殖和吸血活动有关,而且还能影响丝虫在蚊体内发育。

致病　丝虫的致病与宿主的免疫应答相关,故有不同的致病机制。在流行区,有许多丝虫感染者,血中带有微丝蚴,即具有微丝蚴血症,而无症状与体征,此现象可持续多年,说明患者的免疫系统对丝虫抗原处于免疫抑制状态。参与免疫抑制的因子有吸附性抑制细胞(单核细胞)、T 抑制细胞和性质未鉴定的血清抑制因子。其原因可能是这类患者在胎儿期就受其感染母体的丝虫抗原致敏,以致出生后表现出对丝虫感染的免疫耐性。如人群无抗原反应而感染时,则出现各种病变。

急性期过敏和炎症反应　当丝状蚴进入人体后,幼虫和成虫的代谢产物、幼虫的蜕皮液和蜕下的皮、成虫子宫分泌物和死亡虫体及其分解产物等,均能引起机体全身的过敏反应和局部淋巴系统的炎症反应,出现急性症状与体征。淋巴结、淋巴管炎可发生于肢体、生殖器官或腹腔中,若在下肢浅表,皮下呈现红线的淋巴管,索条状、触痛感,方向向下延伸,为离心性淋巴管炎,民间称"流火",常间歇发作。马来丝虫所致的淋巴管、淋巴结炎多见于肢体,班氏丝虫所致不仅见于肢体,还见于男性生殖系统,如精索炎,附睾炎、睾丸炎以及丝虫热。病理改变为淋巴管壁内膜肿胀,内皮细胞增生,伴有中性与嗜酸粒细胞浸润,管壁变厚,瓣膜功能受损。

慢性期阻塞性病变　急性期病变的反覆与发展,加上重复感染,局部出现增生性肉芽肿,其周围被纤维结缔组织所围绕,中心为变性的虫体和嗜酸粒细胞,还有浆细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和成纤维细胞,纤维组织增生,淋巴结变硬,淋巴管壁增厚,管腔狭窄、瓣膜不能关闭,引起淋巴回流障碍,在阻塞部位远端淋巴管内压力增高,形成淋巴管曲张,一旦破裂,淋巴液外溢到周围组织。临床表现与阻塞部位相关,如精索、睾丸淋巴管阻塞,可引起阴囊鞘膜积液和精索周围淋巴管曲张;如主动脉前或肠干淋巴管阻塞,从小肠吸收的乳糜液可流入肾盂、肠道、腹腔,引起乳糜尿、乳糜腹泻与乳糜腹水;如阻塞部位在腹股沟淋巴结或其主干淋巴管时,下肢或阴囊先发生淋巴液肿,后期由于淋巴液反覆刺激,纤维组织增生,皮肤增厚,变粗变硬,引起下肢或阴囊的象皮肿,此种象皮肿亦见于上肢或乳房。由于马来丝虫主要寄生于肢体浅部淋巴系统,故只发生肢体的淋巴液肿或象皮肿,而班氏丝虫还可引起睾丸鞘膜积液、乳糜尿等。

此外,近有报道,存在于肺和淋巴结中的微丝蚴,可致热带嗜酸粒细胞增多症,典型表现为夜间发作的哮喘、持续性嗜酸粒细胞超度增多和 IgE 水平高度上升,认为是宿主对微丝蚴抗原所引致的 I 型速发型超敏反应。

实验室检查　主要依据病原学检查,免疫学方法正在研究中。

病原检查　①血液检查:血检微丝蚴是常用的丝虫病确诊方法。由于微丝蚴在外周血液中的夜现周期性,故采血时间为晚上 9 时以后,尤以睡后为宜。最常用的是厚血膜法,取外周血 3 大滴(约 $60mm^3$)制成厚血膜,干后用水溶血,镜检,如再予染色(硼酸美蓝或吉姆萨染液)不但可减少漏检,又可鉴别虫种。新鲜血滴检查法可检出活微丝蚴,适于现场宣教。为提高检出率,可用各种浓集法,如微孔薄膜过滤法、梯度离心法、计数池法等。对门诊病人或夜间查血不便者,可用海群生诱检法,即白天给受检者口服海群生 2—6mg/kg 体重,服药后 30min 取血镜检。②各种体液检查:可用注射器抽取鞘膜积液、淋巴积液,或乳糜尿检查微丝蚴,先用乙醚脱脂,加水稀释、离心,取沉渣镜检。

免疫学检查　中国已应用间接荧光抗体试验和酶联免疫吸附试验检测马来丝虫病的抗体,可作为辅助诊断和流行病学调查之用,但不能作疗效考核。检测循环抗原的研究已有报道,如用抗班氏微丝蚴分泌抗原的单克隆抗体和抗马来丝状蚴抗原的单克隆抗体进行循环抗原的检测。近代还发展了丝虫病诊断的 DNA 探针,敏感性高,可检出 300—500pg 的马来丝虫基因组 DNA,相当于检出一条感染性幼虫和 5 条微丝蚴水平。

旋毛虫

旋毛虫,学名旋毛形线虫(*Trichinella spiralis*)属鞭尾目,是旋毛虫病的病原体。寄生于多种动物和人体内,引起人兽共患的寄生虫病。

形态　成虫细小,前部较细。雄虫:(1.4—1.5mm)×0.03mm。雌虫:较大,(2.5—3.5mm)×0.05mm。消化道简单,有口、咽、中肠和后肠。咽管总长约占体长 1/3—1/2,除近神经环后的部分略膨大外,均为毛细管状,后一段咽管外面有杆细胞体环绕,它由 45—55 个杆细胞组成,每一杆细胞均有微管通入咽管,其分泌液具消化功能和抗原性。成虫生殖器官均为单管型。雄虫后端有 2 枚钟状交配叶,精子经交配叶间排出,无交合刺。雌虫子宫内的卵发育为幼虫后自阴门产出,故属卵胎生。

生活史 成虫和幼虫均寄生于同一宿主体内，不需在外界发育，但完成生活史需要更换宿主。当宿主吞食含感染性幼虫的囊包后，幼虫在胃、十二指肠或空肠脱囊。旋毛虫主要寄生部位为十二指肠。幼虫钻进肠柱状上皮细胞内，第2日性成熟，感染后30h，即可交配，交配后雄虫死亡，雌虫受精后产卵，卵在子宫内发育为幼虫。感染后第6日，开始排出幼虫，幼虫长100μm，宽6μm。幼虫产出持续4周，亦可持续到16周，每条雌虫约可产500条幼虫。此幼虫侵入肠淋巴管或肠系膜小静脉，随血循环至全身器官组织，但只有到达横纹肌的方能继续发育。幼虫穿破微血管进入肌纤维内，虫体长大并卷曲。感染后约1个月形成囊包。囊包大小为(0.25—0.50mm)×(0.21—0.42mm)。囊内幼虫长1mm左右，卷曲状，一般1—2条，多至6—7条。约半年后，囊两端开始钙化，幼虫可随之死亡，但有时钙化囊包内幼虫可存活数年或更久。

流行情况 旋毛虫引起的旋毛虫病呈世界性分布，多见于欧洲和美国，每年报告的人体病例约100例。旋毛虫的宿主特异性很小，可感染几乎所有哺乳动物，在全世界，已报告旋毛虫感染的动物达140种。人体旋毛虫病的传染源主要是猪、犬，其次为野猪、熊、海象等。猪是由于吞食含旋毛虫囊包的肉屑或鼠尸而感染。中国自1964年在西藏首次报道人体旋毛虫病例以来，云南、西藏及东北等地区屡有本病流行的报告。猪是中国旋毛虫病的重要传染源，主要因生食或半生食含旋毛虫囊包的猪、犬、野猪、熊肉以及肉制品，如香肠而感染。过去认为旋毛虫只有一个虫种，近年用不同性别幼虫杂交法进行遗传鉴定，发现有4种：①旋毛虫：寄生于肉食兽。②北方旋毛虫：寄生于猪、鼠，对低温抵抗力比其他种高10倍。感染后潜伏期长，症状不明显。③南方旋毛虫：寄生于猪、鼠，对高温抵抗力强，感染后潜伏期短，症状明显。④伪旋毛虫：寄生于北方浣熊，它不能与任何其他种交配，不形成囊包，虫体比其他3种小。对中国国内旋毛虫虫种，目前报道甚少。

致病 按感染过程，本病可分下列3期：①发育成熟期(侵入期)：脱囊幼虫钻入肠壁发育成熟，引起十二指肠、空肠广泛炎症，粘膜充血水肿。②幼虫移行期：感染后第2周，雌虫产出大量幼虫侵入血循环，移行至横纹肌，引起显著异性蛋白反应，幼虫侵入横纹肌，可引起肌炎，肌细胞横纹消失、变性、细胞浸润，局部有水肿。病人有眼肌痛、眼睑、面部水肿。旋毛虫可侵犯全身横纹肌，以舌肌、咽肌、膈肌、胸大肌、二头肌、腓肠肌等受犯较重。患者全身肌肉酸痛，这可能是因这些肌肉活动频繁，血液供给丰富，使进入的幼虫数量较多，以及肌糖原含量较低，有利于囊包形成。③成囊期：感染后1—2个月，全身症状减轻。如旋毛虫侵人心肌则可引起心肌炎，重者可致死亡。

实验室检查 从患者吃剩肉食及发病后14日活检肌肉(腓肠肌或二头肌)压片镜检或人工消化检查虫体。免疫学方法：中国已用过皮内试验、环蚴沉淀试验、间接荧光抗体试验、对流免疫电泳、间接血凝、酶联免疫吸附试验，以及间接免疫过氧化物酶染色等。其中以后3种方法的特异性较强，敏感性高，且可用于早期诊断。

医学昆虫

医学昆虫是指能直接或间接危害人类健康的节肢动物，属节肢动物门(Arthropoda)。对人类影响最重要的是其中2个纲：①昆虫纲(Insecta)：如蚊、蝇、蚤、虱等。②蛛形纲(Arachnida)：如蜱、螨等。医学昆虫的发育过程主要分卵、幼虫(若虫或蛹)和成虫等期。卵经过发育孵出幼虫，幼虫在生长中需蜕皮，蜕皮一次为一龄期，再化蛹进入蛹期，或转变为若虫，最后发育为成虫。从卵发育到成虫，需经复杂的形态和生理的变化，称之为变态(metamorphosis)，变态的类型因种而异，雌、雄成虫交配后产卵，开始下一代发育过程。

医学昆虫对人的直接危害表现在：①骚扰吸血：如蚊、蝇等。②刺螫和毒害：蚤、虱等刺螫可引起局部瘙痒、皮炎，蜱分泌神经毒素可致瘫痪，桑毛虫、松毛虫毒毛刺人皮肤能引起皮炎、关节炎。③寄生人体：如疥螨引起疥疮，蝇蛆引起蝇蛆病。④过敏反应：如尘螨虫体分泌的排泄物，可引起螨性哮喘等。

医学昆虫对人的间接危害更为严重，由其传播的"虫媒病"要占人类传染病中的半数以上。昆虫传播病原体的方式有：第一，机械式：病原体可附在昆虫的体表、口器或通过消化道而污染食物引起传播。如蝇、蜚蠊等可携带伤寒、霍乱、痢疾等病菌或寄生虫卵；第二，生物式：这是昆虫传播病原体重要方式，因为病原体必须在媒介昆虫体内经过发育或繁殖后才能传播。根据病原体在昆虫体内的发育过程，再分4种方式：①发育式：病原体必须在媒介昆虫体内发育到感染期才能传播，但无繁殖，如丝虫在蚊体内必须发育到感染期丝状蚴才能感染人体。②繁殖式：病原体在媒介昆虫体内大量繁殖后才能传播，如鼠疫杆菌在蚤胃中大量繁殖后才能传播。③发育繁殖式：病原体在媒介昆虫体内必须经过发育和繁殖才具有感染性，如疟原虫在蚊体内经发育繁殖后，产出大量子孢子传播给人。④遗传式(经卵传递式)：病原体在媒介昆虫体内不仅发育繁殖，并可侵入雌虫卵巢，经卵传递至下一代虫体，甚至可传递数代，仍保持其感染力，如恙螨传播恙虫病立克次体。中国重要的虫媒病列表如下。

医学昆虫的种类繁多，除重要的蚊、白蛉、蝇、蚤、虱、蜱、螨等将分别列目外，还有蠓、蚋、虻、臭虫、蜚蠊、锥蝽、桑毛虫和松毛虫等作简要阐述。

蠓(biting midge)　分布遍及全球,有4 000种以上,中国约200种。成虫体长1—6mm。灰黄或黑色,复眼大,触角细长,口器刺吸式,喙粗短,翅宽短,翅膜上有明暗斑,足细长。生活史有卵、幼虫、蛹、成虫4期,属完全变态。孳生环境包括各种水体、土壤或禽畜粪类。中国已知吸血蠓有库蠓属(*Culicoides*)、蠛蠓属(*Lasiohelea*)和细蠓属(*Leptoconops*)等。如台湾蠛蠓(*La. taiwana*)。雌蠓吸血可引起皮炎与过敏反应,出现红斑、丘疹、水疱、奇痒。蠓可作为常现丝虫、链尾丝虫和欧氏丝虫的中间宿主,传播丝虫病。中国曾从台湾蠛蠓体内分离到乙型脑炎病毒,可能作为该病的媒介。

蚋(black fly)　分布广泛,全球有1 270种,中国约100种。成虫体长1.2—5.5mm,灰黑色或黑色,复眼大,触角9—11节,口器刺吸式,胸背明显隆起,翅宽且透明,足短。生活史属完全变态,孳生于流水中。中国常见的吸血蚋为蚋属(*Simulium*)与原蚋属(*Prosimulium*)虫种,如憎蚋(*S. damnosum*)。雌蚋喜吸畜、禽血,有时也吸人血,叮吸时未感疼痛,叮后有出血点、丘疹、疱疹、奇痒。主要能传播盘尾丝虫病。

中国重要虫媒病

类　别	病　名	病原体	中国重要传播媒介
病毒病	流行性乙型脑炎	日本脑炎病毒	三带喙库蚊
	登革热	登革病毒	埃及伊蚊、白纹伊蚊
	森林脑炎	森林脑炎病毒	全沟硬蜱
	新疆出血热	新疆出血热病毒	亚东璃眼蜱
	流行性出血热	汉坦病毒	革螨*
立克次体病	流行性斑疹伤寒	普氏立克次体	人虱
	鼠型斑疹伤寒	莫氏立克次体	印鼠客蚤
	恙虫病	恙虫立克次体	地里纤恙螨、红纤恙螨
	寇热	贝氏立克次体	蜱*
细菌病	鼠疫	鼠疫杆菌	印鼠客蚤、方形黄鼠蚤、长须山蚤
	兔热病	土拉伦斯菌	蜱*、革螨*
螺旋体病	虱媒回归热	俄拜疏螺旋体	人虱
	蜱媒回归热	波斯疏螺旋体	钝缘蜱
原虫病	疟疾	疟原虫	中华按蚊、嗜人按蚊、微小按蚊、大劣按蚊
	黑热病	杜氏利什曼原虫	中华白蛉、中华白蛉长管亚种、硕大白蛉吴氏亚种
蠕虫病	马来丝虫病	马来布鲁线虫	中华按蚊、嗜人按蚊
	班氏丝虫病	班氏吴策线虫	致倦库蚊、淡色库蚊

* 为次要传播媒介或次要传播途径

虻(tabanid fly)　分布广泛,全球有4 000种,中国有380种。成虫长约10—30mm,体粗壮,呈黑棕色、棕褐或黄绿色,具光泽、色斑,复眼大而闪光,触角短,分3节,末节上有连续环痕,口器刮舐式,翅透明或具色斑。属完全变态。孳生于稻田、池塘处。中国重要的吸血虻属虻属(*Tabanus*)、斑虻属(*Chrysops*)和黄虻属(*Atylotus*),如华虻(*T. mandarinus*)。雌虻刺吸人体可致皮炎、荨麻疹,传播罗阿丝虫病。

臭虫(bedbug)　俗称壁虱,主要有两种:温带臭虫(*Cimex lectularius*)和热带臭虫(*C. hemipterus*)。成虫背腹扁平,棕红色,体长4—6mm,复眼突出,触角4节,喙含刺吸式口器,不吸血时弯向藏于腹面。温带臭虫前胸背板大,前缘凹入较深,热带臭虫的凹入较浅。中胸两侧有翅基,足3对,中、后足基节间有臭腺孔,排泄恶臭腺液。生活史分卵、若虫、成虫3期,属不完全变态。若虫和成虫均能吸血,夜间活动,白天隐匿于床垫、墙板缝隙内。由于臭虫嗜吸人血,使敏感者局部红肿、痒痛,严重影响睡眠,被列为四害之一。近年认为有可能传播肝炎和寇热,中国曾检出乙型肝炎表面抗原(HBsAg)。

蜚蠊(cockroach)　俗称蟑螂,全球约5000种。中国约170种,大多虫种栖居室外,室内常见5种:美洲

大蠊(*Periplaneta americana*)、黑胸大蠊(*P. fuliginosa*)、澳洲大蠊(*P. australasiae*)、日本大蠊(*P. japonica*)和德国小蠊(*Blattella germanica*)。成虫背腹扁平,体长10—30mm,体色淡黄色或棕褐色,具光泽或纹斑。头小,大部被前胸覆盖,触角细长,复眼发达,口器咀嚼式,翅2对,前翅革质,后翅膜质,足粗壮,在第5—8腹节背板上有背腺开口,可排泄臭性物质。生活史属不完全变态。孳生于厨房、食堂、食品加工厂的墙板缝、杂物堆中,具群居性、杂食性,能携带痢疾、伤寒、霍乱等病菌及蛔虫、鞭虫、蛲虫虫卵,传播疾病,还可作为美丽筒线虫、缩小膜壳绦虫的中间宿主。最近中国报告,从蜚蠊体上分离到绿脓杆菌、黄曲霉菌、灰髓炎病毒,并检出肝炎表面抗原。另有报道,蜚蠊虫体及其排泄物具有过敏原性,能引起哮喘等变态反应。

锥蝽(triatoma) 多分布于热带、亚热带,有3 000种,中国约300种。成虫体大,长达34mm左右,棕黑色,头狭长锥形,复眼向两侧突出,触角4节,喙3节向腹面弯曲,口器刺吸式,前胸前端狭小,后端宽大,前翅基部革质,末端膜质,上有斑纹,足细长,属不完全变态。孳生于各种小屋的墙角、地板缝隙或动物窝棚、巢穴中。中国常见有红带锥蝽(*Triatoma rubrofasciata*),虽不传病,但叮刺后可致疼痛与过敏反应。在南美洲,大锥蝽(*Panstrongylus megistus*)等是传播恰加斯病(Chagas disease)的主要媒介。

桑毛虫 是桑黄毒蛾(*Euproctis similis*)的幼虫,亦称刺毛虫。此幼虫危害桑树和果树,其毒毛可使人发生皮炎,如人吸入大量毒毛还可致命。成虫(蛾)白色,体长约13mm。前后翅呈白色,前缘黑褐色,后缘为茶色斑,腹部前半部白色,后端橙黄色。幼虫即桑毛虫,体有彩纹和长毛,成熟幼虫长25—40mm,腹部第1—8节背、侧面有黑色毒毛瘤各1对,共生毒毛120万—220万根,毒毛呈箭针形,插生于毛窝中,平均长度200μm,中心有管腔,与毒腺细胞相通,内含毒液。毒毛一般不脱落,但可随蜕皮而成簇脱落,当幼虫吐丝结茧时,毒毛粘在茧丝上,并被裹在茧内,成蛾羽化时可沾上大量毒毛,随其飞行翅鳞散落而脱落,当人与幼虫及其所蜕之皮或茧接触,毒毛便可粘附于皮肤上,在毒毛毛尖刺入皮肤后,毒液外溢,引起局部剌痒,搔抓后,毒毛向皮内钻人。桑毛虫皮炎从剧痒开始,继而水肿、红斑疹、丘疹或风疹块,多发于皮肤暴露部位,若大量毒毛吸入可致死。此病主要流行于蚕桑区或果林区。

松毛虫 属枯叶蛾科(Lasiocampidae)中毒蛾的幼虫,如马尾松毛虫。成虫(松蛾)较大,静止时两翅摺合,色泽棕褐,形似枯叶。幼虫危害松树林木。成熟幼虫棕黑色,体长50mm,第2—3胸节背面各有一条毒毛带,其上密生毒毛,共有1万根。毒毛平均长度1.21±0.31mm,纤细如钢针,内有管腔,含粘性毒液,由毒毛下面的毒腺细胞所分泌,毒毛易脱落,末端尖锐易刺入皮肤。不仅活虫毒毛与人皮肤接触可致皮炎,而且虫尸的致病力更强,暴雨后死虫大量污染水体,使人接触致病,当毒毛与人接触刺入皮肤时,毒液释出,引起类似桑毛虫皮炎的症状与体征。

蚊

蚊(mosquito)属丁昆虫纲、双翅目(Diptera)、蚊科(Culicidae),是一类最重要的医学昆虫。蚊不但能叮人吸血,更重要的是传播疟疾、丝虫病、乙型脑炎等严重危害人类健康的疾病。全世界已知蚊种约3300种,国内超过300种,其中按蚊属(*Anopheles*)、库蚊属(*Culex*)和伊蚊属(*Aedes*)中的蚊种与传播人类疾病关系更为密切。

形态 成虫的外部形态构造和内部构造如下。

成虫外部形态构造 分头、胸、腹3部。①头部:呈球形,复眼和触角各1对,喙1根。触角呈鞭状,雄蚊触角上轮生长而密的丛毛,雌蚊丛毛短而少。喙为刺吸式,由下唇及包裹于内的6根刺针组成。下唇为槽状,末端有2个唇瓣,上、下颚末端有锯齿,可刺破皮肤,吸血时,6根刺针刺入皮肤吸取宿主血液,下唇则成弯弓状,不刺入皮肤,有保护和支持刺针作用。雄蚊口器退化,不能吸血,只吸植物液汁。还有触须1对,分5节,其长短可因蚊种和雌、雄性别而有不同。②胸部:分前、中、后胸3节。以中胸最发达,占胸部大部分,蚊足3对,足的色泽和纹斑,为蚊种的鉴别特征。蚊翅1对,狭长膜质,翅脉和翅缘上均有鳞片,6根纵脉的脉序为1,2.2,3,4.4,5.5,6,即第2、4、5纵脉分2支。在按蚊,翅上鳞片形成的暗斑或白斑,其数目与位置可为分类鉴定蚊种依据。后胸有平衡棒1对,飞行时借以平衡虫体。③腹部:分10节,第9—10节分化为雌、雄外生殖器,雄蚊外生殖器构造复杂,为蚊种的重要鉴别特征。

成虫内部构造 成蚊具有消化、生殖、循环、排泄、呼吸、神经等系统。其中与传病有关的主要是唾腺,位于前胸,有1对,分3叶,各发出唾管汇合为唾液总管后通入舌,当蚊吸血时,将唾液注入宿主体内,可引起局部毛细血管扩张,使血量增加。唾液中含有抗凝素有利于吸血。

生活史 蚊的生活史属于完全变态。卵、幼虫(孑孓)、蛹均在水中,成虫期生活于陆地上。

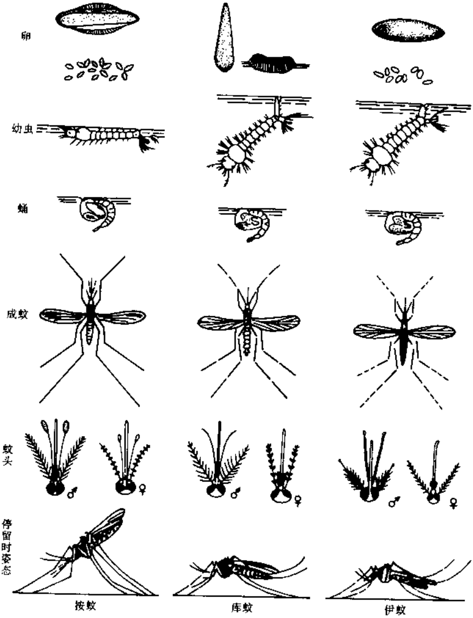
卵 雌蚊产卵于孳生地水中,卵大小约1mm。按蚊卵呈舟形,两侧有浮囊,单个浮在水面。库蚊卵呈圆锥形,粘集成块,浮于水面。伊蚊卵橄榄形,单个沉于水底。卵期长短与温度相关,夏天一般经2d后可孵出幼虫。

幼虫(孑孓) 幼虫在水中发育,需经3次蜕皮,发育为成熟的4龄幼虫,虫体各部着生毛或毛丛,具触

角、复眼、单眼，口器为咀嚼式。库蚊和伊蚊幼虫尾端有一长呼吸管，露出水面呼吸，并使虫体倒挂在水面下。按蚊幼虫尾端无呼吸管，但有气门1对，具有棕状浮毛，使虫体平浮于水面。幼虫期长短与水温和食物有关，夏天在食物充足时，约经5—7d化蛹。

蛹 蚊蛹侧面观似逗点状，胸背两侧有1对喇叭形呼吸管，不食能动，如遇外界惊扰时，立刻潜入水中。蛹对外界抵抗力强，蛹期2d便可羽化为成虫。

成虫 羽化后不久，雌、雄蚊在飞舞状态下完成交配，雌蚊吸血，卵巢随之发育成熟而产卵。从吸血、卵巢发育至产卵过程，称为生殖营养周期。检查卵巢小管膨大部的数目可判定其产卵次数。从卵至成虫完成一代所需时间与温度有关，一般约需7—15d，1年可繁殖7—8代。雄蚊寿命短，1—3周。雌蚊寿命较长，约1—2个月(图)。



三属蚊的生活史各期特征

生态 有孳生、吸血、栖息等习性。

孳生习性 蚊幼都孳生于水中，孳生地可分4类：①清洁静止大型水体，常见的有中华按蚊。②清洁流水型水体，以微小按蚊为主。③清洁小型水体，如白蚊伊蚊。④污水体，孳生淡色库蚊、致倦库蚊。

吸血习性 雄蚊不吸血，只吸植物液汁，雌蚊必须吸血才能使卵巢发育和产卵。蚊虫的嗜血性因种而异，这与传病密切相关，有的嗜吸人血，或动物血，或两者兼吸，甚至同种蚊虫，在不同地区也有差异。如海南省的微小按蚊嗜吸人血，在长江流域的微小按蚊则嗜吸牛血，嗜吸人血的按蚊则是主要的传疟媒介。吸血时间，按蚊与库蚊多在夜间，伊蚊在白天。

栖息习性 雌蚊吸血后，栖息于较阴暗、潮湿、隐蔽、不通风的场所，进行血液消化和卵巢发育。根据蚊虫的栖性可分3型：①家栖型。②半家栖型。③野栖型。

季节消长与越冬 蚊虫的密度消长因季节、蚊种的不同而异，这与温度、湿度、雨量等有关。在气候温暖、雨量充沛的热带、亚热带地区，蚊虫全年均能活动繁殖，其消长则受旱季影响。蚊虫的季节消长与它所传播疾病的流行相关，往往在蚊虫密度高峰后，引起其所传疾病流行。越冬是蚊虫对冬季气候(温度、湿度、光照等)季节性变化而产生一种生理适应现象，表现为进入滞育状态，这主要取决于温度，但也受光周期的影响。

常见的与疾病有关系的蚊种 列述于下。

中华按蚊(*Anopheles sinensis*) 是中国分布最广和最常见的按蚊。成蚊灰褐色，雌蚊触须上有4个白环，翅前缘具2个白斑。雌蚊嗜吸畜血，兼吸人血。幼虫孳生于稻田、池塘、沟渠等。该蚊是中国疟疾和马来丝虫病的重要传播媒介，还能传播乙型脑炎。

嗜人按蚊(*A. anthropophagus*) 该蚊与中华按蚊相似。其主要区别：雌蚊触须较细、顶白环较宽；翅鳞黑白分明，尖端白斑小；卵的船面较窄。分布于长江中下游的山区和低山丘陵地带。嗜吸人血，为中国南方地区马来丝虫病和疟疾的主要传播媒介。

微小按蚊(*A. minimus*) 是小型家栖蚊种，棕褐色，雌蚊触须有3个白环；翅前缘具4个白斑，除第6纵脉外，各纵脉末端都有缘白斑。主要分布于长江以南各省，是中国南方山区和丘陵地区疟疾的主要媒介。

大劣按蚊(*A. dirus*) 该蚊灰褐色，雌蚊触须上有4个白环，翅前缘脉和第1纵脉有4个同位的黑斑，第6纵脉有6个以上黑斑。本种是热带丛林型按蚊，中国主要分布于海南山林与山麓地区。嗜吸人血，饱食后飞到野外栖息。该蚊是东南亚和海南省山区疟疾重要媒介。

淡色库蚊(*Culex pipiens pallens*)和致倦库蚊(*C. p. fatigans*) 是尖音库蚊的两个亚种，形态相似，淡黄色，喙与足上无白环或白斑。不同点在于第2—7腹节背面淡色基带，在淡色库蚊，其后缘平直或凹入，与侧白斑相连；而致倦库蚊，其后缘凸出成弧形，与侧白斑不相连。在中国，淡色库蚊最南分布在北纬30°；致倦库蚊最北的分布在北纬33°。两种均孳生于污染的水中，是中国班氏丝虫病和乙型脑炎的主要传播媒介。

三带喙库蚊(*C. tritaeniorhynchus*) 小型蚊种，棕褐色。喙中段有一宽阔白环，足跗节基部有窄白环，第2—7腹节背面各有基位淡色带。主要孳生于稻田、沼泽、池塘，与中华按蚊同一孳生地中。中国除新疆、西藏未发现外，遍布全国各地，是农村常见的野栖蚊种。主吸畜血，兼吸人血，为乙型脑炎的重要传播媒介。

白纹伊蚊(*Aedes albopictus*) 成蚊黑色，有银白色斑纹，中胸背板正中有一纵向白色条纹，后足1—4跗节有基白环，末节全白。孳生于树洞、竹筒、缸、罐的积水中。野栖型，白天活动，嗜吸人血。该蚊是中国广东和国外登革热的主要媒介，并能传播乙型脑炎。

埃及伊蚊(*Aedes aegypti*) 成蚊黑色，有银白斑蚊，头顶正中有纵向白纹，中胸背部两侧有1对半弧形白色鳞片形成纹饰，足跗节有基白环，后足第5跗节全白。孳生于人房周围或室内各种容器的积水中。中国分布于福建、广东、海南、台湾等省。家栖性，白天活动，嗜吸人血。以卵越冬。该蚊为城市型黄热病、登革热媒介。

白蛉

白蛉(sandfly)，属双翅目、蛉科(Phlebotomidae)，是传播黑热病的媒介昆虫。中国约有30种。

形态 白蛉体小，灰黄色，全身和翅密布细长毛，无鳞片。头部有大的复眼1对，触角及下颚须各1对，喙粗短，胸部驼背状，翅狭长，停留时两翅展举在背上，与体呈45°角，足3对、细长。腹部第2—6节背面有竖立毛或平卧毛。雄蛉外生殖器大而显见。各种成蛉主要以消化系的咽甲、口甲和色板、雄蛉外生殖器和雌蛉受精囊为鉴别特征。

生活史与生态 白蛉的生活史属完全变态。雌蛉产卵于室内、外附近泥土缝隙里，或室外砖石、洞穴缝隙中，一般是阴暗潮湿的场所。卵窄长椭圆形，卵壳表面有网纹。卵成熟后孵出的幼虫如小毛虫，尾端有2根长尾鬃，第2—4龄幼虫的尾鬃4根。以泥土中有机物为食。4龄幼虫成熟后，停止取食，在较干燥地方入土化蛹。蛹外无茧，遇惊扰可扭曲活动。蛹经蜕皮羽化为成虫。完成一代约需2个月，羽化成虫很快交配，雌蛉吸血后5—6d产卵，一次生产40—80个卵，寿命2—3周。吸血多在黄昏及黎明前。不同蛉种的吸血宿主不同，有的是人和哺乳动物，有的是两栖类或爬行类动物。吸血后栖息于阴暗、安静环境中，如室内墙角、墙缝、家俱挂件后面，室外洞穴等。白蛉飞行能力弱，活动范围小，多呈短距离跳跃式飞行。其分布季节较短，每年只繁殖一代，多以幼虫越冬。

重要蛉种与疾病关系 列述于下。

中华白蛉(*Phlebotomus sinensis*) 雌、雄蛉口腔内的咽甲前中部由V形小齿组成，基部有断续连接的横脊，雌蛉受精囊纺锤形，分13—14节，各节交接处呈三角形。家栖型中华白蛉主吸人血和家畜血，孳生于室内。野栖型中华白蛉，嗜吸狗血，亦吸人血，孳生于山丘地区的住房、寺院内或洞穴中。雌蛉叮刺吸血，喜叮刺踝、腕、肘、膝等部位，引起局部微痛、奇痒、红肿。中华白蛉是中国黑热病的传播媒介。在华东、华北、陕西关中平原地区流行人源型黑热病，由家栖中华白蛉传播。流行于西北、川北、东北等山区的犬源型黑热病，由野栖型中华白蛉传播。

长管白蛉(*Phlebotomus longiductus*) 该种主要特

征是雌蛉受精囊管特长。成蛉栖息于人房及畜舍,活动于室、内外;兼吸人、畜血。中国分布仅限新疆,为中国新疆人源型黑热病的传播媒介。

吴氏白蛉(*Phlebotomus wui*)　雌、雄蛉咽甲由点状小齿相互连接而成横脊,雌蛉受精囊细长分节,囊颈末端有一结节样囊头,上有几根小刺。主要分布于中国新疆、内蒙古西部及甘肃西部。为中国西北荒漠地区的野栖蛉种,在野外活动与吸血,对人有趋向性,是上述地区自然疫源型黑热病的传播媒介。在新疆克拉玛依地区为沙鼠利什曼原虫的传播媒介。

蝇

蝇(fly),属双翅目,环裂亚目(Cyclorrhapha),是一类重要的医学昆虫,它能携带和传播几十种病原体,有的能吸血或作为中间宿主,有的蝇蛆能寄生人体引起蝇蛆病。对人类危害大,被列为四害之一。蝇的分布广,种类多,有3万—4万种,中国约有1200种。

形态　蝇类体型有小、中、大3型,躯体暗灰色或具金属光泽,体表多鬃毛。头部:近似半球形,复眼1对,雌蝇的复眼间距较雄蝇的宽,顶部有单眼3个。触角1对,分3节,第3节背缘有触角芒。头下方有口器,由基喙、中喙和唇瓣所组成,是舐吸式口器。吸血蝇种的口器为刺吸式,中喙细长,唇瓣退化,喙齿发达,适于刺吸血液。胸部:分前胸、中胸及后胸3部。中胸特别发达,背面的鬃毛、条纹等均为分类特征。翅1对自中胸发出,翅脉不分支,除前缘脉和亚前缘脉外,有6条纵脉,其中第4纵脉的弯曲程度是分类特征之一。足3对,足末端有爪及爪垫,爪垫下有细短粘毛,能附着于光滑面,并常粘附各种病原体。腹部:圆筒状,分10节,但外观仅见5节,其余各节变为外生殖器,雌蝇的外生殖器称产卵器。

生活史　蝇的生活史分卵、幼虫、蛹和成虫4期,属完全变态,各期发育迅速,在适宜条件下8—10d即可完成一代,一年可发生10余代。①卵:乳白色,香蕉形,长约1mm。雌蝇多在交配后4—8d产卵,每次产几十个到几百个。夏季1—2d可孵出幼虫。有些蝇类(如麻蝇)可直接产出幼虫。②幼虫(蛆):大小、形状、颜色及构造,因种而异。大多为乳白色,前尖后钝,无足无眼,头端有1对黑色口钩。第1胸节两侧各有1个前气门。腹部第8节的尾端有1对后气门,其形状可为分类鉴别特征。幼虫约3—4d经3龄长大成熟,爬至孳生地表层或附近松土中化蛹。③蛹:呈椭圆形,深棕色,蛹期的长短取决于外界温度,家蝇在夏季约3—6d,如果天冷,发育可延缓,甚至以蛹越冬。④成虫:在蛹内发育完成后爬出,待表皮逐渐硬化,两翅完全伸展,即可起飞。蝇羽化后不久即能交配、产卵,成蝇寿命约1个月左右。

生态　有孳生习性和食性等特性。

幼虫孳生习性　蝇类的孳生地非常复杂,因种而异。根据孳生地的不同可分4种类型:①人畜粪便类。②垃圾类。③植物质类。④动物质类。

食性　蝇类属杂食性,以各种腐败的有机物为食。蝇体上的鬃毛和爪垫上的粘毛可粘附大量病原体,故在取食时可污染食物或餐具,所以蝇类取食活动与传病有密切关系。此外螫蝇和舌蝇属具刺吸口器,可吸人畜血液而作为传病媒介。

季节消长　不同蝇种的季节消长可不同,同一蝇种在不同纬度地区也可出现不同高峰,显然是与当地气温、湿度有关。在长江流域一带大致可分为春型、春夏型、夏型、夏秋型、秋型5类。其中以夏秋型蝇类与肠道传染病关系密切。大多蝇类以蛹越冬,有的可以幼虫或成虫越冬。

种类　主要蝇种种类列述于下。

家蝇(*Musca*)　其中常见家蝇(*Musca domestica*)为世界性分布,体长6—7mm,灰黑色,中胸背板有4条黑色纵纹,翅m_{1+2}梢端向上弯曲成折角。孳生于人畜粪便或垃圾中,与人关系密切。

厕蝇(*Fannia*)　又名小家蝇,体型较小,翅m_{1+2}挺直,触角芒光裸,有夏厕蝇(*Fannia canicularis*)和元厕蝇(*F. prisca*),主要孳生于人畜粪便处。

腐蝇(*Muscina*)　比家蝇略大,常见有厩腐蝇(*Muscina stabulans*),又名大家蝇,灰黑色,触角芒呈羽状。胸背有纵黑纹4条,中央2条较明显。翅m_{1+2}末段呈缓弧形弯曲。中国除华南外普遍分布,孳生于人畜粪或腐败物中。

丽蝇(*Calliphora*)　为大型蝇种,常见有巨尾阿丽蝇(*Calliphora grahami*),中胸背板横缝前有3条黑纵纹。孳生于半稀人粪中。还有北方多见的红头丽蝇(*C. vicina*)。

绿蝇(*Lucilis*)　为一大类有绿色金属光泽中等大小的蝇类,常见为丝光绿蝇(*Lucilia sericata*),亮绿色,中胸背板鬃毛发达。主要孳生于腐败动物质中。

金蝇(*Chrysomyia*)　为一类大型具金属光泽的蝇种,常见有大头金蝇(*Chrysomyia megacephala*),头大体肥,体长9—11mm,绿色有金属光泽,孳生于人畜粪中。还有蛆症金蝇(*C. bezziaha*),近似大头金蝇,呈金绿色。幼虫的口钩发达。常寄生于牛、马、羊、猪等动物的伤口,也寄生于人的疮口与鼻窦。

麻蝇类(*Sarcophaginae*)　大型蝇类,暗灰色,胸背有纵黑纹3条,腹背具黑白相间的棋盘麻斑。常见有黑尾麻蝇(*Nellcophagella melanura*),孳生于人畜粪及腐败动植物中。还有孳生于稀人粪和厕所中的棕尾麻蝇(*Boettcherisca peregrina*)。

胃蝇(*Gasterophilus*)　体型中等,体表密布黄褐色或带白色长绒毛,翅的径脉比较靠近于翅的前缘。幼

虫红褐色,圆柱形,体长10—20mm,常寄生于马、骡、驴等奇蹄类动物的消化道内壁上,尤以胃壁为甚。其一龄幼虫偶可寄生于人体皮肤内,或引起蝇蛆病。

皮蝇(*Hypoderma*) 翅中脉向前弯曲达前缘,其小盾板呈两叶状而无毛。幼虫体形粗短,白色,成熟时转为棕黑色。分布于我国西北、内蒙、东北和四川省等地。寄生于牛、羊、鹿等偶蹄类动物或人的皮下,呈疣状突起。

羊狂蝇(*Oestrus ovis*) 对人、畜危害最大,在中国分布极广。成虫头大眼小,头顶额部十分凸出。幼虫体长约10mm,带青铜光泽。寄生于羊的鼻腔内,能引起鼻流粘液,摇头及抽搐等症状。雌蝇常以突然袭击的方式产一龄幼虫于人的眼或鼻腔内,暂时寄生,引起眼炎、喉痛、头痛等症状。

黑须污蝇(*Wohlfahrtia magnifica*) 成蝇体形大,灰黑色,腹部的黑斑呈圆点状,外形似麻蝇。中国仅见于西北、内蒙古等牧区。主要危害牲畜,造成外伤性或天然型蝇蛆病,偶也寄生人体引起蝇蛆病。

厩螫蝇(*Stomoxys calcitrans*) 为夏季常见的吸血蝇类,主要刺吸牛、马等家畜血液,偶叮咬人。分布世界各地,能传播牲畜的多种锥虫病及筒线虫病。

蚤

蚤(flea),俗称跳蚤,是哺乳类和鸟类的体外寄生虫。现已知的蚤类有2000种,中国约有500种。

形态 成虫体形侧扁,长约2—3mm,棕黄色,体表有鬃、刺或栉齿,无翅,足发达善跳。头部侧面观略呈三角形,每侧有单眼和触角各1个,触角棒状,位于触角沟内,口器刺吸式,有的种类有颊栉。胸部分前、中、后胸3部,有的蚤种具前胸栉。腹部后端背上有块心形臀板,雌蚤尾端钝圆,内具角质的受精囊;雄蚤尾端向上翘起,具有复杂的外生殖器,为蚤类鉴别的重要特征。

生活史 蚤的生活史属完全变态,分卵、幼虫、蛹和成虫4期。在食料充足、温湿度适宜情况下,3—5周内完成其生活史。卵为椭圆形,乳白色,长约0.5mm。雌蚤一生可产卵300—500个,甚至千个以上,卵大部分散产在宿主动物的巢穴内或活动栖息场所,卵期短仅几日(2—21d)。幼虫孵出后,体细长,无眼,无足,以咀嚼式口器摄取成虫的血粪和宿主脱落的皮屑等为食料。整个幼虫期发育分3龄,成熟幼虫吐丝结茧。数日后在茧内再蜕皮化蛹。在适宜条件下,幼虫期约2—3周。成虫出茧需要受刺激,如动物来临所带来的空气振动、接触压力或温度的上升等,否则可长期呆在茧内,成虫出茧后很快寻找宿主吸血,并繁殖产卵。蚤生活史长短可因季节、环境和蚤种不同而异,一般约需3—5周,长者可达1年。雄蚤寿命短,雌蚤可活年余。

生态 (1)孳生习性:蚤类的孳生地多在宿主经常活动和栖息的场所,如住屋、粮仓、牲畜圈、鼠洞、鸟巢,甚至室外草地及荫蔽的鼠道等。

(2)季节消长:病媒蚤种的季节消长与所传疾病密切相关。如鼠疫的主要媒介印鼠客蚤的密度高峰在夏季,其时便为鼠疫的传播季节。

(3)宿主关系:蚤类是恒温动物的体外寄生虫,可分为多宿主型、寡宿主型和单宿主型。多宿主型是传播疾病的重要媒介。毛蚤由于栖息宿主体表,要求温度较高,吸血频率高,耐饥力差,常转换宿主,如印鼠客蚤等,在传播蚤媒病方面有重要意义。巢蚤由于巢居,对温度要求低,活动范围小,吸血时间间隔长,耐饥力强,生存时间长,如二齿新蚤等,故在保持或延续蚤媒病,保存疫源地起着较大作用。

(4)栖息活动:蚤类的栖息活动范围取决于宿主的活动,通过宿主携带的方式散播。蚤类在宿主死后离体行为,一般发生在宿主死后12h至24h已全部离开。这一特性与传病关系密切。

(5)吸血习性:蚤对宿主有一定的选择性,但在找不到自然宿主时,饥蚤能袭击其他动物。实验证明有35种蚤能叮人吸血。吸血频率大多蚤种每日吸3—4次,每次为2—10min。吸血量如印鼠客蚤雌蚤第一次吸血量为0.18mg。

种类 下列重要种类。

印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*) 该蚤眼发达,眼鬃1根位于眼前方。无颊栉与前胸栉。中胸侧板宽,有明显的垂直侧板杆。雄蚤抱器具有2个发达突起。雌蚤受精囊头部略小于尾的基部。该蚤是鼠疫、鼠型斑疹伤寒的主要媒介,中国除新疆、西藏外,各地均有。

人蚤(*Pulex irritans*) 又称致痒蚤,眼大而色深,眼鬃位于眼前下方,颊栉退化,无前胸栉,中胸侧板无垂直的侧板杆。雄蚤抱器第1突起宽大,遮盖于钳形的第2—3突起之外。雌蚤受精囊头部小而圆。分布世界性,中国各地均有,是寄生人体的主要蚤种。

猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*) 又称猫蚤。眼发达,眼鬃位于眼前方。具颊栉及前胸栉,颊栉具8根栉刺,第1根略短于第2根。雄蚤抱器柄突呈杆状,末端膨大不明显。雌蚤受精囊头部较短而圆,尾部长于头部。分布也为世界性,中国绝大部省、市、区均有。

犬栉首蚤(*C. canis*) 颊栉前端第1栉刺明显短,仅为第2栉刺之半。雄蚤抱器柄突末端明显膨大。在中国仅见于新疆和东北地区。

缓慢细蚤(*Leptopsylla segnis*) 颊栉由4根横位垂直排列栉刺组成,额部亚前缘具2根短刺鬃。后头鬃共3列。前胸栉有20根栉刺。雄蚤抱器可动突为短宽香蕉形,柄突长,末端渐尖。雌蚤第7腹板后缘呈截形后突。此蚤世界性分布,中国除新疆外,其他各地均

有，但多见于南方沿海地区。

方形黄鼠蚤松江亚种（*Citellophilus tesquorum sungaris*）　又称松江黄鼠蚤，寄生于黄鼠，嗜吸人血。雄蚤第8背板内侧有棘丛区，可动突近似三角形，前端角向前明显延伸，后端角略呈弧形。后缘的2个短壮刺鬃距离较远。雌蚤第7腹板后缘成截形凸出。受精囊头部卵形，尾部纺锤形，略长于头部。在中国主要分布于内蒙古东部及东北三省的西部。

不等单蚤（*Monopsyllus anisus*）　又名东亚鼠蚤或横滨单蚤。前胸栉刺少于22根。雄蚤抱器可动突为大致等宽的刀形。雌蚤第7腹板有大而圆的后突，受精囊头部成筒状，显然长于尾部。本种在中国东北、华北、华东和西南各地多见。

具带病蚤（*Nosopsyllus fasciatus*）　该蚤前胸栉刺18—22根。雄蚤有2根臀前鬃，一长一短，第8腹板退化，包于第7腹板内。抱器可动突后缘呈弧形，无刺鬃。雌蚤臀前鬃3根，第7腹板后缘斜坡状，无凹陷。受精囊头部大而圆，尾部长筒状，弯向头部背方。在中国东北多见。

谢氏山蚤（*Oropsylla silantiewi*）　又名旱獭山蚤、长须山蚤。眼小，下唇须长，至少有1节超出前足转节。前胸栉有18根刺。雄蚤第8腹板退化，短小柱形。抱器不动突宽短，末端圆，可动突较小，后缘弧状。雌蚤受精囊较小，头部略呈球状，尾端有发达的角化乳突。本种在中国见于内蒙古、新疆、青海、甘肃、西藏、四川西部和云南西北部等地区有旱獭分布的地方，是旱獭的主要寄生蚤，亦能叮人吸血。

潜蚤（*Tunga*）　是内寄生蚤类，它能钻入宿主皮肤内营固着寄生。无颊栉和前胸栉。前、中、后胸背板甚短。雄蚤体小，营游离生活。抱器不动突与可动突形成钳状，柄突如柄。阳茎端极发达。雌蚤钻入宿主皮肤后，由于贮有大量卵，腹部前段极度伸展，身体膨大如豆。后段和它的气门、肛门和阴道口通至宿主体外。本属均寄生于鼠类。

与疾病关系　蚤可刺吸人血，引起皮炎。蚤刺叮时可使局部发生疼痛、红肿，或出现丘疹、风疹块等。一般都有瘙痒，如搔破皮肤可引起继发感染。蚤还可传播的疾病有鼠疫，鼠型斑疹伤寒，兔热病。

虱

虱（louse，lice），是一类永久性体外寄生虫，吸血虱的口器为刺吸式。寄生人体及家畜体表。虱不但吸血骚扰，并能传播疾病。寄生人体的有3种：人头虱（*Pediculus humanus capitis*）、人体虱（*P. h. corporis*）和阴虱（*Phthirus pubis*）。

形态　成虫梭形，背腹扁平，无翅，人头虱与人体虱的形态相似，呈灰白色或棕黑色，头菱形，眼显明，触角1对，口器刺吸式，平时缩入头内，吸血时伸出，刺入皮肤，吸取宿主血液，胸部分节不明显，足粗壮，胫突发达呈指状，附节末端有一弯曲的爪，爪与胫突形成抓握器，可抓握毛发或衣服纤维。腹部分节明显，各节侧缘向两侧突出，第3—8节上各有气门1对。雌虫腹部后端呈W形，雄虫后端钝圆，有1交合刺。人体虱较大，雌虫长2.7—4.4mm，雄虫长2.7—3.6mm；人头虱较小，体色较深；阴虱体宽短似蟹形，灰白色，雌虫长1.5mm，雄虫较小，腹部侧缘上有疣状突，前足细小，中、后足粗壮，抓握器发达。

生活史与生态　虱的生活史分卵、若虫和成虫3期，属不完全变态。卵乳白色，大小为0.8mm×0.3mm，卵壳半透明，一端有一帽状小盖，卵期1周。若虫孵出数小时后便能吸血，其形态与成虫相似，较小。若虫有3龄，最后蜕皮变为成虫。从卵发育至成虫约需3—4周，成虫寿命约1个月。人体虱寄居于内衣、裤的皱缝内，产卵并分泌粘液使卵粘附于衣服纤维上。人头虱寄生于毛发丛中，多在后颈与耳后部位，卵粘着在毛发基部。雌雄成虫和若虫均能吸血，但耐饥力差，每日需多次吸血，常常边吸血边排粪。虱寄生于体表时的最适宜温度为29—32℃，相对湿度为76%。高温、高湿对其活动或生存都有一定影响，当宿主发热出汗或死亡后，虱可爬离转移到另一人体，此习性与其散布及传播疾病相关。阴虱寄生于阴毛及肛周毛上，也可在腋毛、睫毛、眉毛、胡须上，以中、后足爪抓握阴毛基部，紧贴于皮肤表面多次吸血。成虫寿命短，离开宿主易死亡，主要通过性交或脱落的附有成虫或卵的阴毛而传播。

与疾病关系　虱的叮刺吸血，由于唾液的注入，可引起局部瘙痒，或产生丘疹和淤斑。人体虱能传播流行性斑疹伤寒、回归热和战壕热等疾病。

蜱

蜱（tick），属蛛形纲，螨亚纲（Acari）中个体较大的一类虫种。中国分别有硬蜱科100种和软蜱科8种。蜱类各虫期均营寄生生活，是多种脊椎动物的体外寄生虫和某些人、兽疾病的传播媒介。

形态　硬蜱成虫呈椭圆形，背腹扁平，体长2—15mm，体色因种而异，有的有色斑，体分颚体和躯体2部。颚体位于虫体前端，由颚基、须肢、螯肢和口下片组成。雌虫颚基背面有1对孔区，须肢1对分4节，末节短小具有感毛，称须肢感器，螯肢1对，末端有锯齿构造，能切割皮肤。口下片1块，有纵列倒齿，具有吸血穿刺与附着功能。躯体表皮为革质，具弹性，吸血后体积显著增大，似豆或蓖麻子状。背面有盾板，雄蜱的盾板大，几乎盖满整个背面，雌蜱的盾板较小，仅限于躯体前端小部分。有的蜱有眼1对，位于盾板前侧缘。

躯体腹面有生殖孔、生殖沟、肛门、肛沟和气门。足 4 对,第 1 对足跗节背面有哈氏器(Haller's organ),内含感觉毛为嗅觉器官。软蜱形态与硬蜱相似,但颚体位于躯体腹面前方,从背面不能看见,躯体背面无盾板,故不易区别雌、雄虫体。

生活史 蜱的生活史有卵、幼虫、若虫和成虫 4 期,其发育时间因种类和外界条件不同而异。卵呈圆形或卵圆形;幼虫似成虫,体小,只有 3 对足;若虫较幼虫大,有足 4 对。幼虫、若虫和成虫均营寄生生活。硬蜱的若虫只有 1 期,吸血后蜕皮变为成虫。软蜱的若虫有 2—4 龄不等。成虫在宿主体上吸血、交配,离开宿主落地产卵。硬蜱一生只产卵 1 次,持续 4—40d 产毕,产卵数由几百至几千个。软蜱可产 6—9 次,每次几十至几百个。产毕虫体瘪皱而死。蜱完成一代所需时间,由 2 个月至 3 年不等。蜱的寿命因种而异,短的数月,长的数年。

生态 (1)孳生习性:硬蜱多孳生于野外,有的分布于森林地带,有的孳生于荒漠或半荒漠地区。软蜱多孳生于动物巢穴或畜舍中。

(2) 吸血习性:蜱各期均能吸血,对宿主有一定选择性,成虫多侵袭大型哺乳动物,而幼虫和若虫常侵袭啮齿类、食虫类和鸟类等小型动物。吸血时间成虫最长,达 5—20d、幼虫 2—5d、若虫 4—8d。雌虫吸血量较雄虫多,甚至使体重增加 30—100 倍。根据蜱的生活史中更换宿主数可分:单宿主型、二宿主型、三宿主型和多宿主型,更换宿主越多,与传病关系越密切。硬蜱多在白昼寻找宿主吸血,于皮肤嫩薄部位,如颈部、耳后、腋窝、大腿内侧、阴部与腹股沟处,各期只吸血 1 次。软蜱成虫期多次交配与吸血,多次产卵,常在夜间至宿主体上吸血,饱食后脱落,白昼隐伏于宿主居处。

(3) 侵袭方式:蜱的嗅觉灵敏,能在几米外被宿主的呼吸和汗臭所吸引,爬到宿主体上,如硬蜱常爬上草叶尖茎或小灌木上,以其前 1—2 对足悬空,待候宿主经过,即用足抓住宿主。软蜱栖息于巢穴棚舍中,不论白昼或夜晚,可在光线暗处沿墙壁或木柱上爬,再爬到宿主体上。

(4) 季节消长:蜱的活动有明显的季节性,这与栖息环境、温度、湿度和光照周期等有关。大多在春节开始活动,如森林革蜱在春季开始活动,5 月份高峰、6 月后消失。有的蜱有滞育现象,各种蜱的越冬虫期、场所并不相同,蜱的成虫、若虫和幼虫均可越冬,一般在自然界或宿主体上越冬。

种类 下列重要种类。

全沟硬蜱(*Ixodes persulcatus*) 生活史完成一代约 3 年。宿主广泛,成虫寄生于各种家畜和野生动物,也能侵袭人。中国分布于东北、新疆、内蒙古等地原始森林。多见于针阔混交林中。

嗜群血蜱(*Haemaphysalis concinna*) 分布与全沟硬蜱相似。生活史约 2 年一代,以成虫越冬。成虫寄生于大型哺乳动物(有蹄类、食肉类),也侵袭人。

森林革蜱(*Dermacentor silvarum*) 生活于森林或草原。1 年一代。成虫春季活动,幼虫、若虫夏秋出现,在自然界主要以饥饿成虫越冬,为三宿主蜱。宿主广泛,也侵袭人。中国分布于东北、内蒙古、华北、西北等地区。

亚东璃眼蜱(*Hyalomma asiaticum*) 孳生在荒漠或半荒漠地区。成虫大量出现在春、夏季,为三宿主蜱。以成虫在自然界越冬。成虫也侵袭人。分布于中国内蒙古和西北地区。

血红扇头蜱(*Rhipicephalus senguineus*) 孳生于农区或野地,1 年可发生三代,以成虫越冬,为三宿主蜱。中国分布于大多省、自治区。

微小牛蜱(*Boophilus microplus*) 颚基六角形,须肢短。雄虫盾板长,具有明显尾突,腹面具肛侧板和副肛侧板,无肛沟,无缘垛。气门板椭圆形,孳生于农区,每年可发生 3—5 代,主要以幼虫越冬,为典型的一宿主蜱。主要寄生于黄牛、水牛和各种家畜,偶也侵袭人。中国大多省、自治区均有发现。

波斯锐缘蜱(*Argas persicus*) 分布于世界各地,在中国分布广泛,主要寄生于家禽及野鸽等鸟类,也常侵袭人。该蜱白昼隐伏在禽舍附近,夜间爬出寻找宿主吸血,但幼虫的活动不受昼夜限制。若虫和成虫每次吸血需要 0.5—1h,幼虫则需 5—7d。叮咬人可引起刺痒和过敏症状。

乳突钝缘蜱(*Ornithodorus papillipes*) 一般寄生于狐、野兔、刺猬和牛、羊、犬等家畜,也侵袭人。中国分布于新疆、山西等地区。

拉合尔钝缘蜱(*O. lahorensis*) 体表皱纹状,密布星状小窝。主要寄生于绵羊和其他家畜,有时也侵袭人,中国分布于新疆、西藏等地区。

与疾病关系 (1)直接危害:蜱在人体叮刺大量吸血,起初不易被发现,可致局部皮肤组织损伤、溃疡和炎症。蜱吸血时,以螯肢和口下片钩住皮肤,如果硬拨蜱体,则常使螯肢和口下片断在皮中,或者将宿主皮肉同时拉出,异常痛苦。有的硬蜱唾液中含有麻痹神经的毒素,注入宿主体内,可使肌肉产生麻痹,引起蜱性瘫痪,此症在羊、犬等较常见,儿童也可见,可以致命。

(2) 传播疾病:中国已查明蜱传疾病和媒介蜱种如下:①森林脑炎。②蜱媒出血热。③蜱媒斑疹热。④蜱媒回归热。⑤Lyme 病。

螨

螨(mite),螨亚纲中的一大类小型螨种,世界已知

约4万多种。螨体的形状因种而异，表皮由膜状几丁质构成，具有许多皮纹、体毛或皮棘。颚体位于躯体前方，由螯肢和须肢各1对组成，为取食和感觉器官。躯体背面一般具有一块形状各异、大小不同的盾板。成虫4对足，幼虫3对足。螨可通过叮刺、吸血或组织液寄生、传播疾病和引起变态反应而危害人体。重要的医学螨类有恙螨、疥螨、尘螨、蠕形螨、革螨、粉螨和蒲螨等，由于各类螨的形态、生活史、与疾病关系明显不同，故分别阐述。

恙螨（chigger）　属恙螨科，中国有300多种。恙螨以幼虫期寄生传病，危害人体，若虫和成虫营自由生活，故鉴定虫种以幼虫形态特征为主。

恙螨幼虫体小，体长200μm，饱食后可达500—1000μm，椭圆形，红色或乳白色。体表有横列刚毛，背面前部有盾板，其上有感器1对和盾板毛3—6根，其长度和形状特征具有分类意义。盾板两侧有红色小眼2对或缺如，足3对。成虫和若虫大小不同，外形却相似，葫芦形，体表密布羽状毛，使虫体似绒球状，足4对，第1对足较长，具触角功能。恙螨生活史分卵、前幼虫、幼虫、若蛹、若虫、成蛹和成虫7期。卵球形，成堆产于土缝中，经发育幼虫成熟孵出，群集静伏一起，遇人或小型哺乳动物时即爬至皮薄而湿润处叮刺，吸取组织液。主要在后头发际、颈部、腋下、脐部与腹股沟等处，约经3d，饱食后的幼虫落到地面，爬到杂草丛生潮湿土缝中静止为若蛹，1周后变为若虫。以小昆虫及其卵为食，再静止化为成蛹，又1周变为成虫。完成一代需2个月，成虫食性似若虫，雌螨一生产卵100—200个，温带地区每年繁殖一代，在热带或亚热带终年均可繁殖，成虫寿命2—3个月。

恙螨幼虫寄生时，以螯肢刺入皮肤，分泌唾液溶解组织细胞，引起变性和炎症反应，产生恙螨性皮炎。野鼠和家鼠是其重要的贮存宿主。中国恙虫病主要在东南沿海和西南边陲地区，传播媒介有地里纤恙螨（*Leptotrombidium deliense*）、红纤恙螨（*L. akamushi*）、小盾纤恙螨（*L. scutellare*）和居中纤恙螨（*L. intermedium*）等，其中以分布于广东、福建的地里纤恙螨和台湾的红纤恙螨为恙虫病的重要媒介。

疥螨（itch mite）　属疥螨科，是永久性皮肤内寄生虫，寄生人体的疥螨（*Sarcoptes scabiei*）可引起疥疮。

成虫短椭圆形、白色，体小，雄螨为(200—300μm)×(150—200μm)，雌螨为(300—500μm)×(250—400μm)。背面隆起，体表有许多波状皮纹、皮棘和刚毛。无眼，颚体短小，有钳形螯肢1对，可啮食宿主角皮组织。足4对，粗短圆锥形，雄虫第3对足末端有1根长毛，其他3对足的末端各有1个带长柄的吸垫。雌虫第3、4对足的末端各为1根长毛，第1、2对足末端均为带柄吸垫，吸垫膜质具吸附功能。疥螨生活史分卵、幼虫、前若虫、后若虫和成虫5期。成虫产卵于宿主皮内由其所挖的隧道中，卵长椭圆形，淡黄色，经3—4d幼虫成熟孵出。幼虫形似成虫，足3对，非常活跃，可爬出宿主体表，再由毛囊或皮肤表面钻入皮内寄生，发育为前若虫、后若虫，足4对，形似成虫，在隧道内发育为成虫。完成一代约需10—14d。成虫夜晚爬出皮肤表面进行交配，之后，雄虫死亡，雌虫仍活跃于皮肤表面，容易扩散感染新宿主，雌虫的寿命约6—8周，离开宿主后仍能存活3—10d，并可产卵，因此也可通过患者的被褥、手套等间接传播。

疥螨常寄生于皮肤薄嫩处，如手指缝、手腕屈面、腋窝、腹股沟等处。早期在隧道入口处出现针头大小的红色丘疹或小水疱，即疥疮。患者睡眠时，因在被褥内温度高，疥螨啮食和活动增强，并有分泌物和代谢产物刺激作用，引起皮肤剧烈瘙痒，影响睡眠，如搔痒破损皮肤，可致血痂或继发感染，引起脓疱、毛囊炎或疖肿等。疥疮诊断可据其临床表现和从隧道中检出虫体判断。

尘螨（dust mite）　属蚍螨科，广泛存在于人们居住和工作环境中的屋尘和粉尘中，与疾病相关的种类有屋尘螨（*Dermatophagoides pteronyssinus*）、粉尘螨（*D. farinae*）和埋内欧尘螨（*Euroglyphus maynei*）3种。

3种尘螨的形态基本相似，成虫长约300—400μm，椭圆形，体表有细密皮纹，螯肢钳状，虫体背面有一狭长盾片，足4对，体后端有2对长鬃（欧尘螨无长鬃）。雄虫背面后端有一后盾片。生活史分卵、幼虫、第一若虫、第三若虫和成虫5期，完成一代约需1个月。雌尘螨寿命约3个月，雄尘螨较短。尘螨营自由生活，孳生于卧室中的枕头、被褥、软垫、家具和不常洗晒的衣物中，它以人体脱落的皮屑为食；粉尘螨常在面粉厂、棉纺厂与食品仓库中孳生，通过人的活动及衣物携带而传播。

尘螨的分泌排泄物及其皮壳，可使过敏体质者吸入致敏，引起尘螨性哮喘、过敏性鼻炎或皮炎。诊断可据过敏史、典型症状与免疫学试验，如皮内反应、挑刺或划痕试验等。

蠕形螨（follicle mite）　又称毛囊虫，属蠕形螨科的一类永久性寄生螨，寄生多种哺乳动物皮肤内，引起蠕螨症。寄生人体仅知2种：毛囊蠕形螨（*Demodex folliculorum*）和皮脂蠕形螨（*D. brevis*）。

蠕形螨体细长，蠕虫状，长0.1—0.4mm，乳白色，体壁薄有环形皮纹。虫体分颚体、足体和末体3部。颚体上螯肢可穿刺入宿主组织取食，足体上有4对粗短呈套筒状的足，能伸缩活动，末体细长如指状，约占体长的2/3以上。毛囊蠕形螨体狭长，末端圆钝；皮脂蠕形螨体较粗短，末端尖锐。生活史分卵、幼虫、前若虫、若虫和成虫5期。完成一代约需2周。卵无色透明，呈蘑菇形或椭圆形，卵期约60h，幼虫孵出，再经发育蜕皮数后到成虫。成虫在耵聍中可存活4个月以

上。蠕形螨各期发育均在人体上进行。毛囊蠕形螨主要寄生于颜面部、头皮、乳房、胸、臂处的毛囊内，一个毛囊内常有多个虫体。皮脂蠕形螨常单个寄生于皮脂腺或毛囊中。蠕形螨刺吸宿主细胞液和摄取皮脂腺分泌物、少数以角蛋白为食。蠕形螨的活动力和种群数量与气温相关，故在夏季密度高，较活跃。

蠕形螨的分布广泛，人群感染多见，感染方式是通过与患者直接接触或共用盥洗用具而感染。宿主受虫体及其分泌物的刺激，局部出现炎症反应，发生毛囊虫皮炎，常在鼻尖和鼻翼两侧出现红色丘疹、脓疮、结痂、脱屑等，并发痒或烧灼感，严重时可累及额、颊、颏以及眼周皮肤，如继发感染，可发生皮脂腺炎、痤疮、疖肿。

革螨(gamasid mite)　属于革螨总科，种类较多，大多营自由生活，仅少数寄生性革螨传播疾病，重要种类有格氏血厉螨(*Haemolaelapa glasgowi*)和柏氏禽刺螨(*Ornithonyssus bacoti*)。

革螨呈宽卵圆形，大小0.2—0.5mm，大者达3.5mm，棕黄色。体表有许多骨片和刚毛，第3胸板演化为胸叉，螯肢杆状或针状。生活史分卵、幼虫、第一若虫、第二若虫和成虫5期，完成一代约需1—2周。大多数革螨整年活动，寄生宿主为啮齿类、禽类，也可侵袭人，叮人吸血，引起皮炎，还可作为自然疫源性疾病的传播媒介，主要传播立克次体痘和疱疮。

粉螨(acarid)　也称米鲜虫，为世界性分布，种类甚多，与人体健康有关的粉螨主要孳生于贮藏食品中，如五谷、干果、蘑菇、中草药，以及干酪、腊肉等。人与之接触或误吞而致病。粉螨体小，为120—500μm，体表有大量长毛，大都白色，似粉末，如粗脚粉螨(*Acarus siro*)、腐酪食螨(*Tyrophagus putr scentiae*)可引起皮炎，俗称谷痒症。出现红斑、小丘疹、疱疹或脓疱；若被误食，可引起肠螨症，出现腹痛、腹泻、乏力、消瘦等症状；若被吸入，能引起变态反应，出现哮喘，即肺螨症。再如乳果螨(*Carpoglyphus lactis*)常存在于白糖中，被食后可致腹泻。

蒲螨　属蒲螨科(Pyemotidae)，是一类分布广泛、寄生于五谷等农作物害虫幼虫的寄生螨，为农业害虫的天敌。其中能使人致病的是球腹蒲螨(*Pyemotes ventricosus*)，俗称虱状痒虫。该螨体小，未孕雌虫为125μm×75μm，灰黄色，躯体狭长，妊娠后，体后部膨大如球形，雄虫体型卵圆，更小。若与人接触，可叮刺人体，引起蒲螨性皮炎，出现皮疹、丘疱疹或斑丘疹等，奇痒难忍，常见于面部、颈、手、胸、背部，重症可影响全身。

微生物

微生物(microorganism)是一群体积极其微小，形态构造简单，生长繁殖迅速，适应环境能力强，容易变异，种类繁多，分布最广的微小生物。

首先观察到微生物的是荷兰人雷文虎克(Antony von Leeuwenhoek, 1632—1723)，他利用自磨镜片创制的一台能放大270倍原始显微镜，并意外地在1676年看到了细菌。此后，随着科学技术的发展以及研究微生物的无菌技术、分离技术及纯培养技术的建立，许多种类的微生物陆续被人们发现。

微生物分类　目前已知的微生物种类有细菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体、放线菌、病毒与真菌。按其结构、组成的不同，将其归纳为三大类型：

(1) 真核细胞型微生物：细胞核的分化程度较高，有核膜、核仁和染色体。细胞质内有完整的细胞器，真菌属此类。

(2) 原核细胞型微生物：仅有原始核结构，无核膜和核仁。细胞质内无完整的细胞器，大多数微生物如细菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体及放线菌都归属此类。

(3) 非细胞型微生物：此类微生物体积微小，能通过除菌滤器，无细胞结构，由含核酸的核心与蛋白质衣壳组成，无完整的酶系统，必须在活细胞内生长繁殖，病毒归属此类。

微生物的分布　微生物在自然界中分布极为广泛，人迹所到之处，肯定有大量的微生物存在。地球上除了火山的中心区域外，从生物圈、土壤圈、水圈直至大气圈，岩石圈到处都有微生物的踪迹，如江、河、湖、海、温泉、冰川、土壤、沙漠、油井、地层下、高山上、空气中及动植物体内外。人类体表与外界相通的呼吸道、消化道、泌尿生殖道等腔道中，亦有多种微生物的存在。微生物分布广，种类多，数量大，所起的作用多种多样，与人类的关系极为密切。绝大多数微生物对人和动物、植物有益，是生存所必需的。某些寄生在人与动物体表及与外界相通腔道的微生物，在正常情况下可合成某些营养物质；如硫胺素、核黄素、烟酸、维生素B_{12}、维生素K、多种氨基酸等。牛羊等反刍动物的胃中，存在分解纤维素的微生物，才能很好地消化纤维素。在自然界中，氮、碳、硫等多种元素循环要靠微生物的代谢活动进行；空气中大量氮气要靠固氮菌作用后，才能被植物吸收；土壤中的微生物，能将动、植物有机蛋白转化为无机含氮化合物，以供植物生长需要，而植物又被人类与动物食用。因此没有微生物，植物不能进行新陈代谢，人类与动物也难以生存。此外，许多种微生物已被应用于工农业和医药工业生产。在农业方面，利用微生物制造菌肥，生产植物生长激素，促进农作物生长，以菌灭虫，以菌防病、治病，为农业增产开辟新的途径。在工业方面，微生物广泛应用于食品、皮革、纺织、石油、化工、冶金等生产部门。利用微生物处理生活废水，转化有害物质，变害为利，变废为宝，保护自然环境亦有良好效果。在医药工业方面，几乎全部

抗生素都是微生物的代谢产物，一些维生素、辅酶等也可利用微生物来生产。

微生物的危害性　微生物中的极少数对人及动植物有害。在人类生活中的工业产品、食品及生活用品的腐蚀、发酵、霉烂、变质即由微生物引起，还有一些对人与动物、植物致病的微生物，称为病原微生物。在人类引起常见的传染病有病毒性肝炎，流行性感冒，沙眼、细菌性痢疾、伤寒、结核病等。动物中可引起鸡霍乱、猪瘟、牛羊的流产等。植物的烟草花叶病、小麦赤霉病及大豆病毒病也都是微生物引起的病害。此外，还有一些微生物，在正常情况下，寄生在人体不致病，在一定条件下（如寄居部位的改变，正常寄居的微生物种类、数量比例失调，或者寄主局部或全身的免疫功能下降等）可引起疾病，称为条件性致病微生物。

微生物在医学生物中的应用　70年代初，在国际范围内兴起的遗传工程，创造了一种利用微生物特有的生物学性质，以人工重组遗传物质并高效地表达生物界中几乎一切物种的优良遗传性状产物的技术。微生物在遗传工程中的重要性是极其显著的。①作为遗传工程中的DNA载体，不是微生物本身（如病毒、噬菌体），就是微生物细胞中的质粒。②被誉为遗传工程操作中"解剖刀"或"缝衣针"的工具酶，根据几年的统计，已有260多种，它们均来自微生物。③作为遗传工程的受体，至今几乎都是利用容易培养和能高效表达蛋白的各种微生物细胞，尤其是大肠杆菌、枯草杆菌和酿酒酵母。另外为大量获得基因重组的产物，必须通过微生物工程（或称发酵工程）才能实现。所以微生物在遗传工程中的地位是很重要的。总之，微生物与人类关系非常密切，如何控制其害，发展其有利于人类的一面是值得深入研究的课题。

细菌

细菌是一类具有细胞壁的单细胞微生物，属于原生生物中原核细胞，有相对恒定的形态结构和相当复杂的生理功能，并能在适宜的环境中迅速生长和繁殖。除较少数的致病性细菌能引起人类和动物中的感染性疾病外，大多数的细菌却与人类的生活密切相关，有的更能裨益于人类。

细菌的形态和分类　细菌体积微小，肉眼无法窥见，需显微镜放大数百倍乃至千倍方可见到。由于细菌为无色半透明，要较为清楚地观察细菌，必须进行染色观察。常用的细菌染色法是革兰染色法。经此法染色后，不仅能够清晰地观察细菌的形态，而且还可将细菌分为两类：即革兰阳性细菌和革兰阴性细菌，这两类细菌不仅在形态结构有显著的差异，在细菌的致病性以及对于药物的敏感性上也有所不同。

细菌以微米（μm）作为测定其大小的单位。按其外形可分为球菌、杆菌和螺形菌三种。大多数球菌的直径为1.0μm，球菌外形为圆球形或近似球形。根据细菌分裂的平面不同，菌体分离是否完全以及分裂后菌体之间相互粘附程度，形成不同的排列方式。在一个平面上分裂，分裂后两菌体成对排列者为双球菌，如脑膜炎双球菌。在一个平面上分裂，分裂后排列成链状者为链球菌，如溶血性链球菌。在两个相互垂直的平面上分裂，分裂后四个菌体排列呈正方形者为四联球菌。在三个相互垂直的平面分裂，分裂后八个菌体排成立方形者为八叠球菌。在多个不规则平面上分裂，许多菌体堆积一起成一串葡萄状者为葡萄球菌。

杆菌长2—3μm，宽0.3—0.5μm。但各种杆菌大小、长短、粗细不一。粗大的杆菌，如炭疽杆菌，两端平齐如竹节状；细小杆菌，如球杆菌则近似椭圆球形。多数杆菌两端钝圆，中等大小，呈杆状，如肠道杆菌。有的杆菌末端膨大呈棒状，称为棒状杆菌。还有的杆菌弯曲成弧状，如弯曲菌。一般杆菌多分散存在，无特殊排列，也有呈链状排列者，称为链杆菌。

螺形菌的菌体弯曲，菌体仅一个弯曲者，呈弧状，如霍乱弧菌；菌体较为坚硬，且有多个弯曲者称为螺菌，如鼠咬热螺菌。

细菌的结构　细菌有细胞壁、细胞膜、细胞质、核质和胞质内颗粒等基本结构。其中细胞壁结构在细菌的生物学性状中尤为重要。它不仅在维持菌体外形，保护细菌起到屏障作用外，而且与细菌的致病性和对化学药物或抗生素的敏感性等生物学活性有关。细菌细胞壁的主要化学成分是肽聚糖（peptidoglycan），又称粘肽。它是各种细菌细胞壁所共有的基本成分，但革兰阳性菌和阴性菌的细胞壁结构上有许多不同之处。前者较厚，较为坚韧，层数和糖含量较多，而脂类含量少；后者较薄，较为疏松，层数和糖量少，而脂类含量多，膜内并有外膜结构。由于这些差异，致使这两类细菌在染色性、抗原性、毒性，对某些抗生素和溶菌酶的敏感性等方面，均有较大的差异。此外，细菌尚有一些特殊结构。

荚膜　荚膜是细菌细胞壁外的一层粘液物质，与四周界限分明。大多数细菌的荚膜由多糖组成，如肺炎球菌、脑膜炎双球菌；链球菌荚膜为透明质酸；少数细菌（炭疽杆菌）荚膜为多肽。荚膜与细菌的致病力密切相关。有荚膜的细菌失去荚膜后，其致病力往往减弱或消失。荚膜有抵抗体内吞噬细胞的作用，可能是由于荚膜粘液层较光滑，不易为吞噬细胞捕捉之故。

鞭毛　鞭毛是细菌的运动器官。为菌体上附着的细长、弯曲的丝状物。可遍布于菌体周身，或位于菌体两端或一端。其化学成分主要为蛋白质，也可含有少量糖类和脂类。鞭毛有特殊的抗原性，称为H抗原，可作为鉴定细菌的一项血清学指标。

菌毛　菌毛比鞭毛更细，遍布菌体表面。化学成分主要是蛋白质。有两种菌毛：普通菌毛和性菌毛。前者与细菌粘附至易感的宿主细胞有关，所以是细菌的致病因素之一。后者在细菌的性结合（conjugation）过程中，可作为遗传物质（质粒或染色体 DNA）传递的通道。

芽胞　芽胞是细菌在一定条件下在菌体上形成的圆形或卵圆形小体。它可位于菌体中央、菌体末端或靠近末端，也可位于菌体顶端，形似鼓槌。一个细菌只能形成一个芽胞，一个芽胞发芽后也只能生成一个细菌，并无数量上的增加，故芽胞形成并非细菌的繁殖方式。芽胞对于热、干燥、化学剂、辐射作用等有强大的抵抗力，在自然界能存活多年，可成为某些传染病的传染来源。被芽胞污染的用具、敷料、手术器械等以一般理化方法不易将其杀灭。杀灭芽胞的可靠方法是高压蒸气灭菌法。判断灭菌是否彻底也以芽胞是否被杀灭作为标准。

细菌的生理活动　细菌虽小，但也有独立的生理活动，能从外界环境中吸取养料，通过同化作用合成菌体成分，或者将营养物质分解，提供合成自身所需的原料；另一方面又通过异化作用从自身物质分解获得能量，排出废物，从而完成其代谢过程。细菌的代谢活动极为活泼，生长繁殖迅速；代谢的方式多样化，较之高等生物的代谢有过之而无不及；合成和分解过程中又可产生种种代谢产物，在生产实践上具有重要意义。自然界中有不少现象是细菌生理活动的表现，诸如发酵、酿酒、制醋等。腐败就是细菌分解蛋白质的结果。

细菌的生长繁殖　细菌主要以二分裂方式繁殖，个别细菌尚可以分枝繁殖。在适宜条件下，多数细菌繁殖速度极快，分裂一次仅需 20—30min。细菌群体的生长繁殖可分为四期：①迟缓期：在此期中细菌体积增大，代谢活跃，但不分裂，细菌数量不增多，是细菌繁殖的准备阶段。②对数生长期或指数期：细菌生长迅速、菌数以几何级数增长，在生长曲线上呈直线上升。在此期中细菌的形态和生理特性都比较典型，对外界因素的作用较为敏感。研究细菌性状，以采用此期中的细菌为最好（多数细菌是在培养 18—24h 为好）。③稳定期：此期中细菌繁殖速度下降，细菌死亡数上升，两者渐趋平衡，故活菌数无增减，保持稳定。细菌的代谢产物及芽胞多在此期中产生或形成。④衰亡期：此期中细菌死亡加速，活菌数剧减。细菌形态改变，生理代谢趋于停滞。

细菌的营养要求　根据细菌对于营养物质的需要情况，可将细菌分为两种营养类型：①自营菌：能以简单的无机碳化合物（如 CO_2、碳酸盐）作为碳源，以无机氮、氨或硝酸盐为氮源，合成细菌所需的有机物质。能量来源则取自无机化合物的氧化，或通过光合作用而获得能量。②异营菌：利用含碳有机化合物（如糖类）作为其碳源，蛋白质、蛋白胨、氨基酸作为氮源。代谢所需能量大多从有机物的氧化过程中获得。异营菌包括腐生菌和寄生菌两类，前者以无生命的有机物质（如动植物尸体、腐败食物等）作为营养物质；后者则寄生于活的动植物体中，从宿主体内的有机物质获取营养。所有的致病性细菌均属异营菌。

细菌的代谢　细菌在有氧或无氧条件下进行生物氧化，其氧化过程代谢产物和能量产生均有不同。以无机化合物作为生化氧化过程中的受氢体者称为呼吸。而其中以游离分子氧为受氢体者，称为需氧呼吸；以其他无机化合物（硝酸盐、硫酸盐等）为受氢体者则为厌氧呼吸。凡以各种有机化合物为受氢体者，称为发酵。需氧呼吸在有氧条件下进行；厌氧呼吸和发酵过程均在无氧条件下进行。大多数病原菌都只进行需氧呼吸或发酵。由于细菌生物氧化方式的不同，细菌对于氧气的需要各不一样，据此可将细菌分为三种类型：

(1) 专性需氧菌：这类细菌具有完善的呼吸酶系统，能进行需氧呼吸，在无游离氧的环境下不能生长，如结核杆菌。

(2) 兼性厌氧菌：兼有需氧呼吸和无氧发酵两种功能，故不论在有氧或无氧环境中都能生长。大多数病原菌均属此类细菌。

(3) 专性厌氧菌：这类细菌缺乏完善的呼吸酶系统，只能进行无氧发酵，在有游离氧存在情况下对其不利或对其有毒性作用，如破伤风杆菌。这可能是因为它缺乏氧化还原电势较高的酶，故能量供应不足，不能生长。也可能是由于它不含有超氧化物歧化酶、触酶和过氧化物酶，不能破坏超氧离子和 H_2O_2 对细菌的破坏作用，细菌易被杀伤之故。

各种细菌因为它们有不同的酶，对糖类、蛋白质的分解代谢能力和产物各不相同。对于细菌的分解代谢产物，以生化试验方法进行检测将有助于细菌的鉴定。这种方法称为细菌的生化反应，是常用于细菌学诊断中的一种方法，例如大肠杆菌和产气杆菌都是革兰阴性杆菌，难以从形态学上区别，但是两者的生化反应不同，可作吲哚试验、甲基红试验、V－P（Voges－Proskauer）试验和枸橼酸盐利用试验加以区别。

细菌的遗传和变异　细菌与其他生物相同，有遗传性和变异性。细菌的形态、结构、代谢、抗原性、毒力以及对药物的敏感性等特性都是由细菌的遗传物质所决定的。在一定培养条件下，这些性状代代相传，亲代与子代表现相同的特性，是为遗传性，然而也可出现亲代和子代间的性状差异则为变异。若细菌遗传物质发生改变，细菌原有性状就会发生变化，这种现象称为可遗传的变异。在这种变异中必须有基因型的改变。基因型的改变是由于基因突变或基因传递后的

结果，是真正的变异。如果由于细菌所处环境条件的作用而引起细菌基因表达调控变化，从而发生表型变异，因其未发生细菌基因型改变，故不能遗传，是非遗传型变异。

细菌为原核型微生物，虽无完整的细胞核结构，但却有核区（或核质）。通常所指细菌染色体就是其核质DNA，由互补的双链核苷酸组成，一般呈环状，分子量为10^9左右，不含组蛋白。如按每个基因平均为1 000碱基对（bp）大致估算，整个大肠杆菌染色体约有4 000个基因。细菌DNA尚有少部分（1%—2%）存在于核质以外，称为质粒，亦称染色体外DNA。是一个闭合环状双链DNA分子，有自我复制能力，它可不依赖染色体而独立进行复制。有的质粒既能独立复制，又能整合到宿主细胞的染色体上，与其一同复制，称为附加体（episome）。质粒的传递是细菌遗传物质转移的一种重要方式。有些质粒本身即具有转移装置，如耐药质粒（R质粒）；有些质粒则需要通过媒介物（如噬菌体）而转移。获得了质粒的细菌可因之而得到一些原来缺少的生物学性状。

细菌的自然突变率与其他生物中所见者相同，但因细菌每20—30min分裂为一代，故突变率相对较多。细菌的基因突变为染色体上某一点遗传物质的改变，也称为点突变。这种突变只涉及一对或几对碱基的改变。另一突变为染色体畸变（chromosome aberration），涉及较大范围的基因结构改变，包括缺失、易位、重复和倒位。

细菌遗传型变异还可以通过两个不同细菌之间发生遗传物质的转移而实现。在转移中提供遗传物质（DNA）的细菌是供体，而接受者为受体。经转移后重组的子代即具有供体和受体细菌两者的主要特性。基因转移的方式有几种不同的形式：①转化：是受体菌直接摄取供体菌游离的DNA片段，通过与受体菌染色体重组，获得供体菌的特性，如Ⅲ型光滑型肺炎球菌荚膜DNA片段与Ⅱ型粗糙型肺炎球菌染色体重组后，Ⅱ型粗糙菌分裂形成具有Ⅲ型光滑型有毒力的肺炎球菌子代。②转导：以噬菌体为载体，将供体菌的基因转移至受体菌内，导致后者基因改变的过程称为转导。有的DNA噬菌体可将供体菌的DNA误作本身DNA而包入其头部蛋白衣壳内。当噬菌体在细菌体内增殖而将细菌裂解时，释放出来的噬菌体再感染易感细菌就可将供体菌的DNA携带进入受体菌内。③接合：两个细菌直接接触，在暂时的沟通中而发生基因转移的过程，称为接合。并不是所有的细菌都能接合，只有那些具有致育因子（fertility factor）或F因子或类似F因子的传递装置的细菌才能接合。F因子又称性因子，是最早发现的一种质粒，它可编码细菌表面的性菌毛。其特性是促进供体菌向受体菌传递染色体DNA或质粒。具有F因子的细菌相当于雄性菌（F^+），无F因子细菌则相当于雌性菌（F^-）。接合时F^+菌借助性菌毛与F^-菌形成接合对，两个菌体暂时沟通，进行基因传递，F^-菌可因之变为F^+菌。

此外，还有一类能在质粒之间或质粒与染色体之间自行转移位置的核苷酸序列，称为转座因子（transposable element）。最简单者仅有1 000个碱基对，只有编码转移决定子的基因，称为插入序列（insertion sequence，IS），还有一些分子量较大的转座子（transposon，Tn）。转座子DNA链的末端有互补及倒置重复序列，一条单链即可自己形成环状结构。转座子插入细菌染色体后，在插入部影响到细菌染色体DNA的正常结构，可使细菌丧失某些功能，还可使插入部邻近DNA发生倒置或缺失碱基重新排列。转座子也可携带一些基因，如耐药基因，产生细菌毒素或侵袭酶的基因等。

细菌毒素

细菌毒素是细菌新陈代谢中一类合成性代谢产物。细菌产生的毒素有外毒素与内毒素两种，均有强烈毒性，尤以外毒素为甚。

外毒素　是细菌在生长过程中分泌到体外的毒性物质，可与菌体完全分开。早在19世纪已发现将白喉杆菌的液体培养物经除菌过滤后，滤液注入动物后可致与注入细菌相同的病变，从而确定在某些细菌中，外毒素是致病物质基础。能产生外毒素的细菌主要是某些革兰阳性细菌，如破伤风杆菌、肉毒杆菌、白喉杆菌、产气荚膜杆菌、溶血性链球菌及金黄色葡萄球菌及某些革兰阴性杆菌中的痢疾志贺菌、鼠疫杆菌、霍乱弧菌，产肠毒素大肠杆菌及绿脓杆菌。大多数外毒素是在菌细胞内合成后分泌于胞外；也有存在于菌细胞内，只有当菌细胞溶溃后才释放至胞外，痢疾志贺菌和产毒素大肠菌的外毒素均属此。外毒素是蛋白质，一般不耐热。毒性极强，尤以纯化肉毒杆菌的外毒素作用最强，1mg能杀死2000万只小白鼠。不同种细菌产生的外毒素，对机体的毒性作用有明显的不同，可选择性地作用于某些组织器官，引起特殊病变。如肉毒杆菌的毒素，能阻断胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱，使眼及咽肌等麻痹，引起眼睑下垂、复视、斜视、吞咽困难等；严重者可因呼吸困难而致死。又如白喉杆菌外毒素对外周神经末梢、心肌等有亲和性，通过抑制易感细胞蛋白质的合成而引起外周神经麻痹和心肌炎等。

多数外毒素不耐热，如白喉外毒素在60℃作用1—2h，破伤风毒素在60℃作用20min即可被破坏。但有的外毒素能耐热，如葡萄球菌肠毒素能耐受100℃ 30min。外毒素不仅有毒性而且有抗原性，在0.4%甲醛作用下，经过一定时间可以脱毒，但仍保有抗原性，称为类毒素。类毒素注入机体后可刺激机体产生具有中和外毒素作用的抗体，称为抗毒素。这两者在防治

工作中均有实际意义,类毒素可用于人工自动免疫;抗毒素常用于治疗和紧急预防。但抗毒素中和外毒素的作用与毒素是否已与易感细胞结合有关。如外毒素尚未与易感细胞结合或发生毒性作用,则需要中和外毒素的抗毒素量则远少于毒素已作用于易感细胞的量,如果时间过晚,毒素的作用已成为不可逆,即使使用大量抗毒素亦无中和作用。故临床治疗应强调需早期足量使用抗毒素。

近年来,研究了外毒素的分子结构与功能,发现各种外毒素之间具有十分相似的特性。①化学结构相似。细菌外毒素大都由双功能蛋白质组成,即结合蛋白与活性蛋白。结合蛋白只能与易感宿主细胞上的特殊受体结合,所以外毒素具有选择性毒性。活性蛋白在结合蛋白与受体结合后即可进入易感宿主细胞,干扰正常细胞生理功能,引起毒害作用,如白喉外毒素是由一条多肽链组成,经蛋白水解酶裂解成A段(分子量为24 000)和B段(分子量为38 000),未裂解前系由二硫键连结,B段与细胞上的受体结合后,A段即可进入细胞,在细胞内催化延长因子使其发生腺苷二磷酸核糖基化,形成无活性的复合物,阻碍正常的蛋白质合成功能。细菌外毒素的活性蛋白与结合蛋白,见表1。②受体相似。易感宿主细胞上的糖苷脂是大多数细菌外毒素的受体。糖苷脂的疏水部分插在细胞膜的磷脂内,亲水部分游离于细胞膜表面与相应蛋白结合。糖苷脂亲水部分的结构决定与结合蛋白和其他配体结合的特异性,即可与不同的外毒素结合蛋白和其他配体(如激素)结合。③一些外毒素都有类似的酶活性。各亚单位单独对机体或完整细胞均无致病作用,毒素结构的完整性是致病的必需条件。结合单位的抗原性强,与抗毒素结合后即失去与膜受体结合的能力。提纯的结合单位既可作为良好的亚单位疫苗,又可与细胞受体结合,阻止毒素与易感细胞结合,预防疾病。按外毒素对细胞的亲和性及作用方式不同,可分为细胞毒(如白喉外毒素)、神经毒(如破伤风痉挛毒素)及肠毒素(如霍乱肠毒素)三大类。

表1 细菌外毒素的结合蛋白与活性蛋白

细菌	外毒素	
	结合蛋白	活性蛋白
白喉杆菌	B段	A段
破伤风杆菌	H链	L链
肉毒杆菌	H链	L链
绿脓杆菌	B段	A段
霍乱弧菌	B亚单位	A亚单位
大肠杆菌不耐热肠毒素	B亚单位	A亚单位

内毒素 是许多革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖成分,只有当菌体死亡破裂或用人工方法裂解细菌后才释放。革兰阳性菌只有单核细胞增多性李斯德杆菌才含有内毒素。螺旋体、衣原体、立克次体亦含有脂多糖,具有内毒素的活性。

各种细菌的内毒素成分基本相同,但可能有量或质的差别。其化学成分是磷脂-多糖-蛋白质复合物,但主要成分是脂多糖,位于细胞壁的最外层,覆盖于细胞壁的粘肽上。应用酚-水法提取,内毒素可分为O特异多糖、非特异的核心多糖和类脂A三部分。

表2 内毒素和外毒素的比较

毒素	来源	存在部位	化学成分	稳定性	毒性作用	抗原性
内毒素	革兰阴性菌	细胞壁成分,菌体裂解后释出	脂多糖	160℃2—4h才破坏	较弱,各种内毒素毒性作用大致相同,引起发热、微循环障碍、内毒素休克、弥散性血管内凝血等	弱,能刺激机体产生相应抗体,但无中和作用,甲醛处理不形成类毒素
外毒素	革兰阳性菌及部分革兰阴性菌	从活菌分泌或细菌溶溃后散出	蛋白质	60—80℃ 30min即被破坏	强,各种外毒素对组织器官有选择性的毒性作用,引起特殊临床表现	强,刺激机体产生抗毒素,经甲醛处理可脱毒成类毒素,革兰阴性菌产生的外毒素改造后,构成类毒素,免疫原性较差

类脂 A 是内毒素的主要毒性成分。内毒素耐热，加热100℃经 1h 不被破坏。不能用甲醛液脱毒成类毒素。将内毒素注入机体可产生针对其中多糖抗原的相应抗体，但此抗体无中和内毒素的毒性作用。

各种细菌的内毒素对机体的作用大致相似，主要表现为：①发热反应：极少量的内毒素注入机体后，经过 10—20min，即可引起发热。内毒素可直接作用于体温调节中枢，使体温调节功能紊乱，引起发热；也可作用于中性粒细胞与单核细胞可使它们释放内源性致热原，作用于下丘脑的体温中枢，引起发热。最近资料表明，内毒素引起的发热反应与白细胞介素－1 有关。②对白细胞的作用：注射内毒素后，血循环中白细胞数迅速减少，可能与大量白细胞粘附于毛细血管壁有关。1—2h 后，骨髓受到内毒素刺激，释放出大量白细胞进入血循环，但伤寒杆菌的内毒素可使外周血中白细胞总数减少，这是例外。③微循环障碍与内毒素休克：少量内毒素注入动物体后，可致小动(静)脉收缩，以后很快转为舒张。注入较大量内毒素后，动物末梢血管扩张并增加通透性，静脉回流血量减少，心输出量降低而致严重低血压，最终可引起休克死亡。内毒素休克是革兰阴性菌菌血症常见的并发症，多见于脑膜炎双球菌引起的暴发性脑膜炎、痢疾杆菌等引起的中毒性菌痢等。④弥散性血管内凝血：如脑膜炎球菌严重感染者，皮肤粘膜上的淤点和淤斑以及内脏的出血，多为弥散性血管内凝血所致(表 2)。

细菌酶

细菌酶是为了细菌生长繁殖，进行各种生化反应以及完成各种代谢活动的一种生物催化剂。

细菌酶是由菌细胞合成的一种蛋白质，在适当条件下，即使菌细胞已经死亡，但其产生的酶仍可保持其活性。存在于细胞内的酶叫做胞内酶，绝大部分的酶属于这一类。有些酶类生成后透过细胞膜，存在于培养基中，叫做胞外酶，也称侵袭性酶。细菌产生的酶类对传染病的诊断、致病及治疗均有重要关系，有些酶则在基因重组中占重要地位。

与致病有关的酶　主要是胞外酶(侵袭性酶)，其本身不具毒性，但能保护病菌不被机体的吞噬细胞杀死或有助于病菌在体内散布，从而增强病原菌的侵袭能力，主要的侵袭性胞外酶有：

(1) 凝固酶：大多数致病性金黄色葡萄球菌能产生，它能加速人类血浆的凝固，保护病原菌不被吞噬或受抗体的作用，使病菌在体内有可能生长繁殖至一定数量而造成疾病。

(2) 链激酶：或称链球菌溶纤维蛋白酶。多数引起人类感染的链球菌能产生此酶。其作用是激活溶纤维蛋白酶原成为溶纤维蛋白酶，而使纤维蛋白凝块溶解。因此，当受链球菌感染时，由于溶解局部的纤维蛋白屏障，故细菌和其产生的毒素比葡萄球菌扩散性强。因之，临床中严重的疔、痈病变是由链球菌引起的，而葡萄球菌一般只产生比较局限的疖等疾病。

(3) 链道酶：亦称链球菌 DNA 酶。主要由 A、C、G 族链球菌产生。能分解脓汁中具有高度粘稠性的 DNA，使脓汁稀薄，促进病菌扩散。由于链道酶与链激酶亦能致敏 T 细胞，近年来常用来进行皮肤试验，作为测定机体细胞免疫功能的方法之一，这项试验称为 SK－SD 试验。

(4) 透明质酸酶：又称扩散因子，可溶解机体细胞间结缔组织中的透明质酸，使组织疏松、通透性增加。化脓性链球菌具有此种酶，病菌易在组织中扩散，造成全身性感染。

(5) 卵磷脂酶：能分解人和动物细胞膜上磷脂和蛋白质的复合物，破坏细胞膜，引起溶血、组织坏死和血管内皮损伤，使血管通透性增高，造成水肿。同时它还能促使血小板凝聚，导致血栓形成，局部组织缺血。

此外，产气荚膜杆菌可产生胶原酶，能分解肌肉和组织中胶原蛋白，使组织破坏。许多细菌可产生神经氨酸酶，它能分解细菌表面的粘蛋白，使之易于感染。又如 A 族链球菌产生的 DNA 酶，可分解脓汁中的 DNA，使脓液不粘稠，有利于细菌蔓延。

细菌酶的检测，包括检测酶本身及各种酶引起的生化反应等，主要用于细菌的快速诊断或鉴别细菌。氧化酶试验可用于快速鉴定一些具有氧化酶的菌属如奈瑟菌属、嗜血菌属及假单胞菌属。Thaller(1988)综合了直接进行吲哚和细胞色素氧化酶两项试验于一 T－mod 培养基中，可对尿道感染最常见的革兰阴性杆菌进行选择和测定。对于链球菌中的肠球菌，利用它具有水解氯化钠－七叶苷酶，也可在 2h 内与其他链球菌作鉴别。由于酶测定法简单易行，最近已有自动微量检测系统可用于筛选肠道病原菌。

生物工程用酶　即限制性内切酶，简称限制酶(见表)，是细菌所产生的一类核酸内切酶，能识别双链 DNA 分子中特定的序列，并对其进行剪切，从而分解外来侵入的 DNA，如病毒或质粒 DNA，以保持细菌本身 DNA 的完整性。这种酶并不降解细菌本身的内源性 DNA，由于宿主细胞内同时存在着与相应限制性核酸内切酶相同识别序列的甲基化酶，它可使细菌本身的 DNA 识别序列中某些碱基被甲基化而得到保护，因而不会被酶解。这种酶对 DNA 的降解是有限制的，只能水解特定核苷酸序列的 DNA 双链，并有一定的切点，故称限制性核酸内切酶。

按照各种酶对其他辅助因子需要与否，以及它们切割 DNA 链的特点，可分为三种类型，即Ⅰ型酶、Ⅱ型酶及Ⅲ型酶。Ⅰ型酶因断裂 DNA 链无特定位点，因此在基因工程中无实用价值；Ⅲ型酶在识别序列后的

25—27bp 范围内切断 DNA，且切割位点是特定的，如 *Eco*P Ⅰ、*Eco*P15 等。因此，在基因工程中可作为工具酶。但至今所发现的限制酶，大部分属于Ⅱ型酶，是指在反应时仅需要镁离子的存在的限制酶，对离子浓度的要求分为高盐、中盐及低盐三种，识别序列多为 4—6bp。

限制性内切酶

名 称	识别序列	切点数目		细 菌
		λ	PBR_{322}	
Alu Ⅰ	A↓GCT	>50	16	
Hinf Ⅰ	G↓ANTC	>50	10	流感杆菌；RF
Hind Ⅲ	A↓AGCTT	6	1	流感杆菌；Rd
*Eco*R Ⅰ	G↓AATTC	5	1	大肠杆菌；RY_{13}

限制酶只对双链 DNA 分子有作用，而且对两股链的切口是相对称的。不同物种来源的 DNA，只要是由同一种限制酶产生的片段，由于末端的序列是相同的，彼此即可相连接，因此本酶是重组 DNA 技术中最关键的工具。

L 型细菌

L 型细菌是细菌缺损细胞壁的一种类型，因在 Lister 研究所中最先发现，故取其第一个字母“L”而命名。在某种情况下（如受溶菌酶或青霉素的作用，或细菌自身代谢紊乱），细菌细胞壁的肽聚糖结构遭到破坏，或其合成受到抑制，细胞壁受损后，细菌仍可存活和生长繁殖，即为 L 型细菌。

由于某些细菌的 L 型仍有致病力，从而对疾病的发病机制、抗菌药物的应用和微生物学诊断带来许多新问题。革兰阳性菌的细胞壁主要成分为肽聚糖，失去肽聚糖即失去细胞壁，原生质仅被一层细胞膜包住，因而称为原生质体。原生质体内部的渗透压很高，可达 2020kPa—2525kPa（20—25 大气压），在相对低渗环境中（如在普通培养基上）很易胀裂死亡，但在高渗环境中仍可存活。革兰阴性菌细胞壁中肽聚糖含量少，且有外膜保护，肽聚糖的缺损对于细胞造成的损伤相对较小，其细胞的渗透压（505kPa—606kPa）亦比革兰阳性菌低，故在低渗环境中仍有一定的抵抗力，此称为圆球体或原生质球。L 型细菌缺乏细胞壁，不能维持其固有形态，因而呈现高度多形性。由于表面张力的作用，细菌易成圆形。此外，由于细菌原有的胞壁未完全破坏，而新的胞壁合成受阻，特别是横隔胞壁合成受阻，细菌繁殖而不能断裂，形成长丝状。由于 L 型细菌胞壁缺损，因而不论是革兰阳性或阴性菌，形成 L 型后均染成革兰阴性。

L 型细菌胞壁缺损，菌体柔软可塑，因此有些 L 型细菌可通过 0.45μm 的细菌滤器，成为滤过型。L 型细菌在高渗（15% 蔗糖或 3%—5% 氯化钠）低浓度琼脂（0.8%—1.0%）含血浆（10%—20%）的培养基中能缓慢生长繁殖，2—7d 形成中间较厚四周较薄呈花边状的荷包蛋样细小菌落，也可形成颗粒状或丝状菌落。L 型细菌的繁殖方式较特殊，除有一般细菌的二分裂方式，尚有出芽以及巨形体释放新颗粒等真菌的繁殖方式。L 型细菌在脱离诱导剂后常可恢复形成胞壁的特性，此为 L 型的回复。稳定的 L 型则需在无诱导剂的培养基多次传代才能回复。一般而言，当细菌成为 L 型后，其致病力减弱或消失，此与其毒性物质合成减少，菌毛等表面结构丢失等有关。尽管如此，L 型细菌仍具有一定的致病性，并多与某些慢性和反覆再发性感染，如尿路感染、风湿热、类风湿性关节炎、亚急性细菌性心内膜炎、慢性葡萄球菌感染、布氏菌病、沙门菌感染、脑膜炎等有关。L 型细菌的病理特征多为引起间质性炎症。临床工作中开展了对可疑 L 型细菌感染的细菌培养后（需用高渗低琼脂血浆培养基），提高了血及其他标本的细菌检出率，查明了许多病例的病因，为正确有效治疗提供了依据。L 型细菌的形态、生化反应和抗原构造等都可能发生不同程度的改变，在细菌鉴定时注意鉴别。对 L 型细菌引起的感染的抗菌治疗应注意避免再使用干扰肽聚糖合成的药物，因为肽聚糖缺损的 L 型对此类抗菌药物是耐受的。

条件致病菌

条件致病菌是指某些细菌在正常宿主的一定部位，于一般情况下不致病，但当机体抵抗力减弱或改变寄居部位等特殊条件下可以致病，这些细菌称为条件致病菌或机会致病菌（opportunistic pathogen）。通常根据细菌的致病力强弱可将细菌分为致病菌、条件致病菌和非致病菌，但这种划分是相对的。细菌的致病力是在不同防御功能的个体中表达的。任何细菌都是需要一定条件才能致病。如金黄色葡萄球菌在一般情况下，寄居鼻前庭或完整健康皮肤上并不引起感染；枯草杆菌是环境中常见的非致病菌，但在眼创伤时，却可引起严重的全眼炎。列为条件致病菌主要的是一些致病力低和必须在特殊条件下致病的细菌。大多数的条件致病菌都是机体的正常菌群，或又称为常居菌，如无芽胞厌氧菌、绿脓杆菌等，但少部分可以是来自外界的暂居菌，如枯草杆菌等。近年来，条件致病菌的感染率有上升趋势，与目前医疗新技术的广泛使用或使用不当有密切关系，研究条件致病菌感染的发病、诊断与防治是当前医学的重要课题。常见的条件致病菌见下列：

革兰阳性	球菌	凝固酶阴性葡萄球菌
		B族、D族链球菌
		甲型溶血性链球菌
		消化球菌、消化链球菌
	杆菌	类白喉杆菌
		非典型分枝杆菌
		蜡样杆菌
		枯草杆菌
		李斯德杆菌
		某些梭状芽胞杆菌
		衣氏放线菌
革兰阴性	球菌	卡他球菌　韦荣球菌
	杆菌	大肠杆菌　变形杆菌
		克雷伯菌　肠杆菌
		产碱杆菌　不动杆菌
		绿脓杆菌　黄杆菌
		弯曲菌　　类杆菌
		梭杆菌

条件致病菌感染发生的特殊条件大致有下列几种:①寄居部位的改变。如寄居在结肠内的大肠杆菌一般不致病,当腹部手术或创伤时进入腹腔或血流中,就可引起感染。尿道插入性器械,尤其是反覆多次插入,可导致大肠杆菌进入泌尿道,引起泌尿道感染。②宿主的局部或全身免疫功能下降。如扁桃体摘除术后,咽部的免疫功能下降,寄居咽部的甲型溶血性链球菌可经血流使心瓣膜畸形者诱发亚急性细菌性心内膜炎。目前,皮质激素、放射治疗和免疫抑制药应用较普遍,造成全身免疫功能降低,一些条件致病菌乘虚而入,引起各种感染,有的甚至导致败血症。③菌群失调。机体某个部位正常菌群中各菌群间的比例发生较大幅度变化,超出了正常范围,由此导致一系列临床表现,称为菌群失调症。临床上长期应用广谱抗生素,体内正常菌群因受到不同制菌作用而发生失衡,未被抑制者或外来耐药菌乘机大量繁殖而致病。又如肠吻合术、放射治疗等也可以引起肠道正常菌群的失调。此外,生活环境与饮食习惯的急剧改变等也可引起菌群失调。医院中的空气、物品上的微生物数量远高于一般环境,而且由于医院中抗生素的广泛使用,敏感菌株被清除,耐药的菌株得以繁殖和传播。各类微生物特别是条件致病菌可通过空气、手、医疗器械或自身正常菌群的移位等传播方法,使病人发生条件致病菌和致病菌感染。

条件致病菌感染的诊断有其特殊之处,在机体无菌的部位,如血液、软组织等查到条件致病菌时,应注意鉴别是标本污染还是真正的感染,为此采集标本时必须执行严格的无菌操作,有阳性结果时可进行重复检查。对有正常菌群部位处的标本,应注意细菌的数量,以及各类细菌的比值。如清洁中段尿的菌量在10^5/ml以上为尿路感染,低于10^5/ml可能没有尿路感染。条件致病菌感染的治疗相对较为困难,因为很多条件致病菌对常用抗生素耐药,所以根据药敏试验和药理学指征选择适当的抗菌药物十分重要。此外,扶正(即提高机体的一般防御功能)在治疗中也是特别应该重视。

球菌

球菌(coccus)是一类外形呈圆球形或近似球形的细菌。根据革兰染色性不同,分为革兰阳性和革兰阴性两类;根据需氧要求不一,分兼性厌氧和厌氧两类。革兰阳性球菌有葡萄球菌、链球菌、四联球菌、八叠球菌、消化球菌、消化链球菌等;革兰阴性菌有奈瑟球菌、韦荣球菌等。葡萄球菌、链球菌、奈瑟球菌一般为兼性厌氧菌,而消化球菌、消化链球菌、韦荣球菌则是厌氧菌。

对人类有致病性的病原性球菌主要引起化脓性炎症,故又称为化脓性球菌。主要有葡萄球菌、链球菌、脑膜炎奈瑟球菌、淋病奈瑟球菌、消化球菌、消化链球菌、韦荣球菌。

葡萄球菌　葡萄球菌(*Staphylococcus*)是一群革兰阳性球菌,因常堆聚成葡萄串状,故名。广泛分布于自然界,也常存在于人类皮肤及与外界相通的腔道中。一般鼻咽部带菌率为20%~50%,医务人员可高达70%,是医院内发生交叉感染的重要来源。

生物学特性　葡萄球菌呈球形或略椭圆。无鞭毛,无芽胞,一般不形成荚膜。耐青霉素的某些菌株可染成革兰阴性。营养要求不高,在普通培养基上生长良好,加入血液等生长更茂盛。需氧或兼性厌氧,亦有少数是厌氧菌。致病菌株最适温度为37℃,pH7.4左右最适宜。在肉汤中呈均匀混浊生长,普通琼脂平板37℃经24h呈光滑型菌落。菌落初呈白色,随后因种别不同发展成金黄色、白色、柠檬色等。根据色素、生化反应等不同,葡萄球菌分为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌三种(见表)。也可将葡萄球菌分为凝固酶阳性菌株和凝固酶阴性菌株。过去认为阳性株有致病性,而阴性株无致病性。近年来发现后者亦可引起一些化脓性感染,主要有尿道感染、细菌性心内膜炎等。此外,心脏起搏器安装、长期腹膜透析、静脉滴注等有时亦可造成凝固酶阴性葡萄球菌的感染。

致病性　葡萄球菌中以金黄色葡萄球菌产生的外毒素和胞外酶最多,故其毒力最强。表皮葡萄球菌则较少、较弱,一般不致病,在特殊情况下可成为条件致病菌。

位于葡萄球菌表面的肽聚糖具有内毒素样活性,例如引起发热、白细胞数下降、局部Shwartzman现象

等；A 蛋白和荚膜多糖则有抗吞噬作用。胞外酶有凝固酶、耐热性核酸酶、葡激酶、透明质酸酶、脂酶等。毒素有葡萄球菌溶血素、杀白细胞素、肠毒素、表皮溶解毒素、毒性休克综合征毒素等。

三种葡萄球菌的主要性状

葡萄球菌	色素	凝固酶	分解葡萄糖产酸	分解甘露醇产酸	α溶血素	耐热核酸酶	A 蛋白	磷壁酸类型	噬菌体分型	致病性
金黄色葡萄球菌	金黄色	+	+	+	+	+	+	核糖醇型	多数能	强
表皮葡萄球菌	白色	－	+	－	－	－	－	甘油型	不能	弱或无
腐生葡萄球菌	白色或柠檬色	－	－	－	－	－	－	两者兼有	不能	无

(1) 凝固酶：能使含有枸橼酸钠或肝素抗凝剂的人或兔血浆发生凝固的物质。致病株多数能产生。有两种：①游离凝固酶。分泌至菌体外，蛋白质性质。根据抗原性不同，至少分四型。作用类似凝血酶，被人或兔血浆中凝固酶致活因子激活后变成凝血酶样物质，使液态的纤维蛋白质变成固态的纤维蛋白。②凝聚因子。原称结合凝固酶，结合于菌体表面并不释放。该种菌株表面有纤维蛋白原的特异受体，当细菌混悬于血浆，纤维蛋白原与菌受体两者交联而使菌凝聚。上述两种凝固酶并非同一物质，但两者的产生基本平行，符合率在 90％以上。凝固酶可阻碍机体吞噬细胞的吞噬和消化，亦能保护病菌勿受血清中杀菌物质的作用。

(2) 葡萄球菌溶血素：多数致病性葡萄球菌能产生。按抗原性不同，至少有五种。对人类致病的主要是α溶血素，其生物学活性较广泛。可致多种哺乳动物红细胞发生溶血，对白细胞、血小板亦有损伤破坏作用。皮下注射家兔可引起皮肤坏死，静脉注射则导致死亡。

(3) 杀白细胞素：大多数致病株能产生。只攻击中性粒细胞和巨噬细胞，细胞先失去活动力，然后肿胀破裂。杀白细胞素有 F 和 S 两种成分，两种单独均无毒性，必须协同才有作用。

(4) 肠毒素：从临床标本中分出的金黄色葡萄球菌中约 1/3 可产生肠毒素。有 A、B、C_1、C_2、C_3、D、E 和 F 八个血清型。除 F 型与毒性休克综合征有关外，均能引起急性胃肠炎即食物中毒。以 A、D 型最多见，B、C 型次之。对人类中毒剂量，一般认为约 1μg/kg。动物中以猴和猫较敏感。能产生肠毒素的菌株常呈凝固酶阳性，但耐热核酸酶产生株与肠毒素的产生更为平行。肠毒素较耐热，100℃经 30min 仍保存部分活性。

(5) 表皮溶解毒素：也称表皮剥脱毒素。引起人类或小鼠的表皮剥脱性病变。主要由噬菌体Ⅱ群金黄色葡萄球菌产生。有两个血清型：A 型耐热，100℃经 20min 不被破坏；B 型不耐热，60℃经 30min 即灭活。

(6) 毒性休克综合征毒素Ⅰ(toxic shock syndrome toxin Ⅰ, TSST 1)：毒性休克综合征系噬菌体Ⅰ群金黄色葡萄球菌引起的一种新综合征，于 1978 年首次报道。该征多见于应用月经塞的青年妇女，并已证实是由能产生 TSST 1 的金黄色葡萄球菌引起。TSST 1 曾被称为葡萄球菌肠毒素 F、致热性外毒素 C 等。

葡萄球菌所致疾病有侵袭性和毒素性两种类型。侵袭性疾病主要是化脓性炎症。病菌通过多种途径侵入机体，引起皮肤或器官的多种感染，甚至败血症。毒素性疾病大多由葡萄球菌产生的有关外毒素引起。例如食物中毒、假膜炎肠炎、烫伤样皮肤综合征、毒性休克综合征等。

免疫性　人类对致病性葡萄球菌有一定的天然免疫力。只有当皮肤、粘膜受创伤后，或患有慢性消耗性疾病以及其他病原体感染导致宿主免疫力降低时，才易引起葡萄球菌感染。人类患病后虽能获得一定的免疫力，但不强，难以防止再次感染。

葡萄球菌感染后的特异性免疫包括抗毒素免疫和抗菌免疫，很可能还有特异性细胞免疫。

实验室检查　标本有脓液、血液、可疑食物、粪便等。脓液直接涂片染色后镜检，典型者可作初步诊断。常用血琼脂平板进行分离培养，根据菌落特征、色素、溶血性，以及凝固酶等作出鉴定。致病性葡萄球菌一般产生凝固酶和耐热核酸酶，形成金黄色色素，有溶血性，发酵甘露醇等。目前不断发现有凝固酶阴性菌株也能致病的，此点不宜忽视。

疑为食物中毒的菌株，需作幼猫毒性试验。近年来改用免疫学方法检测葡萄球菌肠毒素，其中以反向被动血凝和 ELISA 两法较特异、敏感、简便而实用。

防治原则　注意个人卫生，皮肤有创伤时应及时使用消毒药物。手部等有化脓性感染者，未治愈前不宜从事食品制作或饮食服务工作。

治疗可用抗生素，但耐药性日趋增多。对不同抗生素的耐药株高达 60％—90％或以上，应选用敏感抗菌药物。反覆发作疖病患者，可试用自身菌苗治疗，有一定效果。

链球菌　链球菌(*Streptococcus*)是化脓性球菌中的另一大类常见细菌。呈链状排列，故名。广泛分布于

自然界，人及动物粪便和健康人鼻咽部均能检出。

生物学特征 链球菌呈球形或卵圆形，常呈链状排列，长短不一。在临床标本中，以成对和短链多见。无芽胞或鞭毛，幼龄时形成透明质酸的荚膜。有菌毛样结构，含型特异性的M蛋白。革兰染色阳性，培养日久或被吞噬细胞吞噬后可转呈革兰阴性。

需氧或兼性厌氧，少数菌株为厌氧菌。营养要求较高，普通培养基中需加有血液、血清等才生长良好。最适生长温度为37℃，最适pH为7.4—7.6。血清肉汤中易成长链，呈沉淀生长；在血琼脂平板上形成灰白色小菌落，不同菌株溶血现象不一。

链球菌的分类 (1) 根据对绵羊红细胞溶血能力的分类：在血琼脂平板上分甲型（α）溶血性链球菌、乙型（β）溶血性链球菌和丙型（γ）链球菌。甲链菌菌落周围有1—2 mm宽的草绿色不完全溶血环，故这类菌亦称草绿色链球菌。乙链菌菌落周围有2—4 mm宽的完全透明的无色溶血环，故这类菌亦称溶血性链球菌。丙链菌不产生溶血素，其菌落周围无溶血环，这类菌亦称不溶血性链球菌。乙链菌致病力强，常引起人类和动物多种疾病；甲链菌次之，丙链菌一般不致病。

(2) 根据链球菌抗原结构的分类：按链球菌细胞壁多糖抗原不同，分成A—H、K—T等18族。对人类致病的菌株，90%属于A族，A族链球菌亦称化脓性链球菌；偶见有B、C、D、G族。同族链球菌间，因表面蛋白质抗原不同，又分若干型。例如A族链球菌根据其M抗原不同，可分成80多个型。链球菌的族别和溶血性间没有平行关系，但对人类致病的A族链球菌基本是乙型溶血。

(3) 根据对氧需要的分类：可分为需氧性、兼性厌氧性和厌氧性链球菌三类。对人类致病者主要是前两类，厌氧性链球菌是口腔、消化道、泌尿生殖道的正常菌群，在特定条件下可以致病。

致病性 A族链球菌引起的疾病约占人类链球菌感染的90%。传染源为病人和带菌者。传播方式有空气飞沫、经皮肤伤口和经污染食品三种。临床病型分化脓性、毒素性和变态反应性三类。化脓性感染有淋巴管炎、淋巴结炎、蜂窝织炎、痈、脓疱疮等局部皮肤和皮下组织感染；还有扁桃体炎、咽炎、咽峡炎、鼻窦炎、产褥热、中耳炎、乳突炎等其他系统的感染。毒素性疾病有猩红热。变态反应性疾病有风湿热和急性肾小球肾炎。

A族链球菌有较强的侵袭力，并产生多种胞外酶和外毒素。

(1) 脂磷壁酸(LTA)：LTA位于细胞膜和肽聚糖之间，通过肽聚糖孔伸展至菌细胞表面。近年证实链球菌对宿主细胞的粘附由LTA介导，与M蛋白无关。

(2) M蛋白：A族链球菌细胞壁中的M蛋白有抗吞噬和抗吞噬细胞内的杀菌作用。纯化的M蛋白能使纤维蛋白原沉淀、凝聚血小板和白细胞、溶解中性粒细胞，并抑制毛细血管内白细胞的移动。M蛋白有抗原性，其抗体对同型菌的再感染有免疫力。但在特定条件下，M蛋白和其相应抗体形成的免疫复合物可引起急性肾小球肾炎等变态反应性疾病。

(3) 透明质酸酶：又名扩散因子。能分解细胞外间质的透明质酸，利于病菌在宿主组织中的扩散，此与链球菌性感染常呈弥散趋势有关。

(4) 链激酶(streptokinase, SK)：能使血液中纤溶酶原变成纤维溶酶，溶解血块或阻止血浆凝固，有助于病菌在组织中扩散。人类经链球菌感染后，约70%—80%可出现链激酶抗体，这种抗体能抑制链激酶的活性。

(5) 链道酶(streptodornase, SD)：亦称链球菌DNA酶。能分解脓液中具有高度粘稠性的DNA，使脓液变稀，促进病菌扩散。链道酶产生的抗体具有中和作用。由于SK和SD亦能致敏T淋巴细胞，可用于皮试抗原，测定机体的细胞免疫功能，称为SK－SD试验。此外，临床上已将SK、SD制剂用以液化脓性渗出液。例如应用于肺炎球菌所致的脓胸等疾患，使脓液变稀，以利抗菌药物的治疗。

(6) 链球菌溶血素(streptolysin)：有不耐氧的链球菌溶血素O(SLO)和耐氧的链球菌溶血素S(SLS)两种。SLO对氧敏感，遇氧时，含有的—SH基被氧化成—SS—基而失活。SLO能溶解红细胞、破坏白细胞和血小板。当进入白细胞后引起胞内溶酶体的释放，导致细胞脱颗粒并死亡。白细胞释放出的水解酶还可破坏邻近组织，加重链球菌的感染。注射大剂量SLO至小鼠、豚鼠或家兔，数分钟内因心肌急性中毒、心脏骤停而死亡。85%—90%链球菌患者于感染后2—3周至病愈后数月到1年内可检出SLO抗体。风湿热患者中的血清SLO抗体显著增高，活动性病例升高更明显，一般效价在1:400以上。因此，测定SLO抗体含量，可供作风湿热及其活动性的辅助诊断。SLS对氧稳定，是小分子糖肽，无抗原性。对多种细胞的毒性大于SLO，其作用部位可能是细胞膜的磷脂组分。

(7) 致热外毒素：曾称红疹毒素或猩红热毒素。是人类猩红热的主要毒性物质。有A、B、C三个血清型。耐热，需96℃经45min才能完全灭活。致热外毒素有原发毒性和继发毒性两种不同作用。前者只能被同型抗毒素中和；后者由链球菌抗原或其产物致敏机体后所致，在不同型之间有交叉现象。

此外，尚有心肝性毒素、血清混浊因子、蛋白酶、神经氨酸酶等。

因此，具有与生物膜高度亲和力的LTA，是使链球菌能定居在皮肤和呼吸道粘膜等表面的主要侵袭因素。当病菌侵入机体后，M蛋白的抗吞噬作用甚为重

要。一旦病菌大量繁殖，其溶血素、致热外毒素等毒性物质以及透明质酸酶、SK、SD等侵袭性物质造成机体的多种病变。

B族链球菌学名无乳链球菌（*Streptococcus agalactiae*），引起牛群乳房炎，危害畜牧业颇甚，因而早为兽医界注目。70年代后，发现该菌也能感染人类，尤其新生儿。导致的败血症、脑膜炎、肺炎等死亡率极高，且恢复者可有神经系统后遗症，这样又被人医所重视。鉴于无乳链球菌引起的感染不只限于乳房炎，其细胞壁多糖类C物质又属抗原结构分类中的B族，故目前一般采用B族链球菌（group B *streptococcus*，GBS）来替代无乳链球菌原名。

甲型溶血性链球菌是感染性心内膜炎最常见的致病菌，也可成为脑、肝和腹腔内感染的病原菌。当拔牙或摘除扁桃体时，寄居在口腔、龈缝中的甲链菌可侵入血流引起菌血症。一般情况下，此少量菌很快被肝、脾、淋巴结和骨髓中的吞噬细胞吞噬消除。但若有病变心瓣膜、受损心内膜或人工瓣膜者，细菌就可停留繁殖，形成心内膜炎。

龋牙与变异链球菌两者关系密切。该菌为厌氧菌。按其细胞壁多糖抗原分为A—G七个血清型，以C型最多见，约占80%。致病机制认为该菌能分解蔗糖产生高粘性的不溶性葡聚糖，借此将口腔中众多的菌群粘附于牙表形成菌斑。其中乳杆菌等能进一步发酵多种糖类产生大量酸，使pH达4.5左右，导致牙釉质和牙质脱钙，造成龋损。

免疫性　A族链球菌感染后，血清中可出现多种抗体。针对菌体组分的至少有7种，而胞外产物分的至少12种。其中除抗M蛋白抗体和抗致热外毒素抗体外，其他抗体有无保护作用尚不清楚。

实验室检查　根据不同病型，采取脓液、血液等不同标本。

脓液可直接涂片并革兰染色后镜检，有典型的链状排列球菌时，可作出初步诊断。分离培养宜用血琼脂平板，接种标本后放37℃孵育24h观察溶血情况。血液标本应先在葡萄糖肉汤中增菌。在心内膜炎病例，因甲链菌生长缓慢，至少培养3周后仍不见生长始可报告为阴性。

血清学试验有抗链球菌溶血素O试验（ASO test），简称抗O试验，常用于风湿热的辅助诊断。疑为猩红热病人，可作Dick试验。若早期阳性，病后转阴，是猩红热的证据。

防治原则　链球菌感染主要通过飞沫传播，应对病人和带菌者及时治疗，以减少传染源。对急性咽喉炎和扁桃体炎患者，尤其是儿童，须治疗彻底，以防止急性肾小球肾炎、风湿热等的发生。A族链球菌感染的治疗，青霉素为首选药物。

肺炎链球菌　肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*）通称肺炎球菌。广泛分布于自然界，常寄居于正常人鼻咽腔中。对人类仅少数菌株有致病力，是细菌性肺炎的主要病原菌。肺炎球菌是革兰阳性双球菌。菌体呈矛头状，宽端相对，尖端向外。无芽胞或鞭毛。有毒株形成荚膜，经人工传代培养可逐渐消失。此球菌兼性厌氧，少数菌株初次分离培养时需较高浓度CO_2。营养要求较高，在含有血液或血清的培养基中才能生长。最适生长温度为37.5℃，最适pH为7.4—7.8。在血琼脂平板上菌落小，与甲链菌者相似，有草绿色的甲型溶血环。若孵育时间超过48h，因有自溶酶形成，菌落中央下陷呈“脐”状，是为特征。胆汁溶菌试验可鉴别肺炎球菌和甲链菌，前者阳性，后者阴性。又多数新分离肺炎球菌株对菊糖发酵反应呈阳性，而甲链菌为阴性。肺炎球菌不同株的荚膜多糖抗原不一，借此可区分为84个血清型，分别以1、2、3、……表示之。有些同一型的肺炎球菌荚膜多糖组分亦有差异，故又可分成不同的亚型，例如7型分为7A、7B、7C和7D亚型。

肺炎球菌的致病力，主要靠其荚膜的抗吞噬作用。失去荚膜的粗糙型菌毒力减低或消失。至于肺炎球菌溶血素O和紫癜形成因子，与人类肺炎球菌感染间的关系有待确定。

肺炎球菌主要引起人类大叶性肺炎。成人中半数以上由1、2、3型引起；儿童中大多是1、6、14和19型所致。肺炎球菌感染后，可以建立较牢固的型特异性免疫。

根据病种不同，可采取痰、脓液、血液、脑脊液等进行检查。痰、脓液或脑脊液沉淀物，可作涂片行革兰染色后镜检。发现典型的革兰阳性具有荚膜的双球菌存在，即可作初步诊断。分离培养用血琼脂平板，挑取甲型溶血的菌落进一步鉴定。血液或脑脊液须先经血清肉汤增菌。与甲链菌的鉴别除胆汁溶菌和菊糖发酵试验外，尚有奥普托辛（乙基氢化铜）敏感试验。多数肺炎球菌对此化学物质敏感。又小鼠对有毒力的肺炎球菌高度敏感，而甲链菌则否。菌型鉴定可用Quellung荚膜肿胀试验、凝集试验、沉淀试验等。

近年来，国外研制14价甚至23价肺炎球菌荚膜多糖菌苗来预防儿童、老人以及慢性病患者等肺炎球菌性肺炎、败血症、脑膜炎等，有较好的效果。

脑膜炎球菌　学名是脑膜炎奈氏球菌（*Neisseria meningitidis*），为流行性脑脊髓膜炎的病原菌。菌体肾形或豆形，常成双排列。在患者脑脊液中，多位于中性粒细胞内。无鞭毛或芽胞，新分离株大多具有荚膜。革兰阴性。营养要求较高，在含有血清、血液等培养基方能发育，最常用的是巧克力色培养基。需氧，大气中含5%—10% CO_2时生长更好。最适生长温度为37℃，最适pH为7.4—7.6。菌落呈光滑型，不溶血。产生自溶酶，人工培养物经数日后死亡。氧化

酶试验阳性。

根据荚膜多糖抗原性不同,脑膜炎球菌分成 A、B、C、D、X、Y、Z、29E 及 W135 等 9 个血清群。脑膜炎球菌的菌毛,可粘附至易感细胞表面。荚膜能抵抗宿主体内吞噬细胞的吞噬作用。主要致病物质是内毒素。内毒素作用于小血管或毛细血管,引起血栓、出血,故出现皮肤出血淤斑;作用于肾上腺,导致肾上腺出血。严重败血症时,因大量内毒素释放可造成 DIC 和中毒性休克。

中国流行的血清群,95%以上是 A 群。近年亦发现 B 群病例,虽散发,但病程重、病死率高。此外,尚有极少数是 C 群。人类是唯一的传染源,病菌存在于患者或带菌者的鼻咽部。流行期间人群的带菌率显著增高,达 50%或以上。传播方式主要通过飞沫。机体对脑膜炎球菌的免疫性以体液免疫为主。其中杀菌或溶菌性抗体有群特异多糖抗体和外膜蛋白型特异抗体;血液中的 IgM、IgG 特异抗体和局部分泌型 IgA 特异抗体有调理作用,可增强吞噬细胞对脑膜炎球菌的杀灭功能。

标本可采取病人的脑脊液、血液或挑破出血淤斑取其渗出物。带菌者取鼻咽拭材料。脑膜炎球菌对低温、干燥极敏感,标本宜注意保温保湿,并立即送检。最好是床边接种。此菌除常规的涂片、分离培养鉴定外,由于易自溶,亦可应用血清学原理,以已知抗体快速检测患者脑脊液、血清中可溶性抗原的有无。方法有对流免疫电泳、SPA 协同凝集试验等。

A 和 C 群脑膜炎球菌性脑膜炎的预防宜用同群荚膜多糖菌苗,保护率达 90%左右。B 群菌起免疫原作用的可能不是多糖抗原,而是外膜蛋白型特异抗原。

淋球菌　学名是淋病奈氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*),为淋病的病原菌。形态与脑膜炎球菌相似,常成双排列,像一对咖啡豆。脓液标本中,病菌常位于中性粒细胞内;慢性淋病患者则多在胞外。无芽胞或鞭毛,有菌毛,一般无荚膜。革兰染色阴性。需氧,初次分离培养宜供给 5%—10% CO_2。营养要求高,巧克力色血琼脂平板是适宜培养基。最适生长温度为 37℃,最适 pH 为 7.5。孵育 48h 后,形成直径 0.5—1mm 的灰白色光滑型菌落。抗原构造复杂,与其表层有关者至少有三类:①菌毛蛋白抗原,有四型。②脂多糖抗原。③外膜蛋白抗原,有 16 个血清型。

淋球菌的致病机制还未完全阐明,可能与菌毛有关。有菌毛的菌株具有毒力,能粘附至宿主细胞,是入侵的第一步。人类对淋球菌的感染无自主抵抗力。多数患者可自行康复,并出现特异性 IgM、IgG 和分泌型 IgA 抗体,但再感染和慢性患者较普遍存在。

标本可采取泌尿生殖道脓性分泌物。直接涂片中发现中性粒细胞内有革兰阴性双球菌时,有诊断价值。淋球菌抵抗力极低,标本采取后应保暖保湿,并立即送检。最好是床边接种。培养基以预温的巧克力色血琼脂平板最佳。

淋病是一种性病,因而是一个社会问题。为预防新生儿淋病性脓漏眼的发生,婴儿出生时,不论其母有无淋病,应即以 1%硝酸银或其他银盐溶液滴入两眼。

消化球菌　消化球菌(*Peptococcus*)的菌体直径 0.5—1μm,排列成单、双、四联或小堆。无鞭毛、无芽胞、无荚膜。革兰阳性。专性厌氧。37℃孵育 48—72h,形成直径 1—2mm 灰白色光滑型菌落。不分解糖类或蛋白质。

人体正常菌群之一,寄生在口腔、皮肤、上呼吸道、肠道和泌尿生殖道。曾在阑尾炎、膀胱炎、牙龈炎、扁桃体炎、乳房脓肿、前列腺炎、产后败血症血液等临床标本中分离出。未发现有外毒素或内毒素,致病机制未明,可能是一种条件致病菌。此菌常与需氧菌、兼性厌氧菌和其他厌氧菌同时出现在病灶中。

消化链球菌　消化链球菌(*peptostreptococcus*)呈球形或卵圆形,常排列成双、短链或长链。直径 0.3—1μm,大小不等。无鞭毛、无芽胞、无荚膜。革兰阳性,但极易变为阴性。专性厌氧。营养要求较高,在含有血清、血液或腹水中才能生长。37℃孵育 48—72h,形成直径 0.5—2mm 的灰白色菌落,表面光滑或不光滑。

人体或动物口腔、皮肤、消化道的正常菌群。常参与兼性厌氧菌或其他专性厌氧菌的混合感染,引起胸膜、肺部感染或肝、脑等部位的化脓性继发感染。有时亦导致产褥热、亚急性心内膜炎、深部组织感染等。

韦荣球菌　韦荣球菌(*Veillonella*)由法国 Veillon 于 1898 年首先分离,故名。菌体直径 0.3—0.5μm,肾形。排列成双,亦可短链或成堆。无芽胞、无荚膜、无鞭毛。革兰染色阴性。专性厌氧。37℃血平板上培养 48—72h,形成针尖大小到直径 1—2mm 的灰白色光滑型菌落。

正常寄生在口咽腔、肠道和泌尿生殖道。产生典型的脂多糖内毒素,引起家兔发热。常与需氧菌、兼性厌氧菌或其他专性厌氧菌混合感染。

在临床标本中,此菌检出率占厌氧菌的总检出率 1%—3%。可自多种软组织脓肿、不洁流产分泌物和血液等标本中查见。

肠杆菌科细菌

肠杆菌科细菌是一大群生物学性状近似革兰阴性杆菌,大多数寄生于人和动物的肠道,也存在于水、土壤或腐败物上,其中有的是致病菌,有明显的致病作用,如沙门菌、志贺菌、部分大肠埃希菌及鼠疫耶尔森

菌等；而大多数是肠道的正常菌丛，一般不致病，但当宿主免疫功能障碍，抵抗力下降或细菌侵入肠道外的部位时，则可引起败血症、脑膜炎、肺炎、肾盂肾炎或创伤感染等疾病。肠道菌科的细菌种类繁多，根据其形态、生化反应、抗原构造、DNA 碱基组分及 DNA 的相关性进行分类。《伯杰氏系统细菌学手册》(1984 年)将其分为 14 个属和无编号的 6 个新属(见下表)。

肠杆菌科分类

属	属名	代表菌种
Ⅰ	埃希菌属(*Escherchia*)	大肠埃希菌(*E. coli*)
Ⅱ	志贺菌属(*Shigella*)	痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*)
Ⅲ	沙门菌属(*Salmonella*)	伤寒沙门菌(*S. typhi*)
Ⅳ	枸橼酸杆菌属(*Citrobacter*)	弗劳地枸橼酸杆菌(*C. freundii*)
Ⅴ	克雷伯菌属(*Klebsiella*)	肺炎克雷伯菌(*K. pneumoniae*)
Ⅵ	肠杆菌属(*Enterobacter*)	产气肠杆菌(*E. aerogenes*)
Ⅶ	欧文菌属(*Erwinia*)	草生欧文菌(*E. herbicola*)
Ⅷ	沙雷菌属(*Serratia*)	粘质沙雷菌(*S. marcescence*)
Ⅸ	哈夫尼亚菌属(*Hafnia*)	蜂房哈夫尼亚菌(*H. alvei*)
Ⅹ	爱德华菌属(*Edwardsiella*)	迟钝爱德华菌(*E. tarda*)
Ⅺ	变形菌属(*Proteus*)	普通变形杆菌(*P. vulgaris*)
Ⅻ	普罗菲登斯菌属(*Providencia*)	产碱普罗菲登斯菌(*P. alcalifaciens*)
XIII	摩根菌属(*Morganella*)	摩氏摩根菌(*M. morganii*)
XIV	耶尔森菌属(*Yersinia*)	鼠疫耶尔森菌(*Y. pestis*)
其他属	肥杆菌属(*Obesumbacterium*)	变形肥杆菌(*O. proteus*)
	致病杆菌属(*Xenorhabdus*)	嗜线虫致病杆菌(*X. nematophilus*)
	克吕沃尔菌属(*Kluyvera*)	抗坏血酸克吕沃尔菌(*K. ascorbata*)
	拉恩菌属(*Rahnella*)	水拉恩菌(*R. aqualilis*)
	西地西菌属(*Cedecea*)	拉氏西地西菌(*C. lapagei*)
	塔特姆菌属(*Tatumella*)	痰塔特姆菌(*T. ptyscos*)

肠杆菌科细菌是革兰阴性、两端钝圆的杆菌，大小为(0.3—10μm)×(1.0—6.0μm)。多数有周身鞭毛，能运动；或无鞭毛不能运动，少数菌株有荚膜，无芽胞，有些有菌毛。多为兼性厌氧，营养要求不高，在普通培养基上生长良好，菌落光滑。在液体培养基中生长后呈均匀混浊生长。能分解多种糖类和蛋白质，形成不同的代谢产物。对乳糖的发酵，在初步区别肠道致病菌和非致病菌上有一定的意义，因前者不发酵乳糖，而后者则能发酵，产酸产气。抗原构造复杂，有菌体抗原(O 抗原)、鞭毛抗原(H 抗原)和表面抗原(K 抗原)三种。O 抗原为细胞壁成分，化学成分是脂多糖，由类脂 A、核心多糖和重复结构的多糖链三个部分所组成。其中类脂 A 是细菌内毒素的毒性成分，重复多糖链决定 O 抗原的特异性。O 抗原与抗 O 抗体结合后，细菌凝集成致密的小颗粒，不易摇散。H 抗原的化学成分是蛋白质，不耐热，其特异性取决于多肽链上氨基酸排列顺序和空间构型。H 抗原与抗 H 血清结合后，细菌凝集成为疏松棉絮状的团块，易被摇散。K 抗原为多糖，包绕于 O 抗原周围，能抑制 O 抗原与其抗血清的凝集反应。加热 60℃ 30min 可消除 K 抗原的阻断作用。重要的 K 抗原有伤寒杆菌的 Vi 抗原，大肠埃希菌的 A、B、L 抗原等。

埃希菌属 该菌属细菌一般多为人和动物肠道的正常菌丛，多不致病。其中以大肠埃希菌最为重要。它寄生于肠道，每克粪便约有 10^9 个大肠菌，但可作为条件致病菌引起肠道外感染。有的血清型大肠埃希菌有致病性，可引起急性腹泻或尿路感染。

生物学特性 大肠埃希菌具有肠杆菌科细菌的形态和培养特征，生化反应活泼，能发酵多种糖，包括乳糖，产酸产气，不分解蔗糖。靛基质、甲基红试验阳性，VP 试验阴性，不能利用枸橼酸盐。此菌的抗原构造复杂，有 O、H、K 三种抗原。目前已知 O 抗原有 171 种，H 抗原有 56 种，K 抗原有 99 种。K 抗原又可分为 L、A、B 三类型，一个菌株中一般只有一类型，即为 L、A 或 B，而不能兼而有之。大肠埃希菌的型别按 O:K:H 次序排列，且均以阿拉伯数字表明，如 O111:K58:H2。

致病性 大肠埃希菌在肠道内一般不致病，但如移位而侵入肠道外组织或器官则可引起肠道外感染，

以化脓性炎症为常见。其中以泌尿系统感染为主，如膀胱炎、肾盂肾炎等。也可引起腹膜炎、胆囊炎、阑尾炎、手术后创口感染等。上行性尿道感染在已婚妇女中甚为多见；其病原菌多为大肠埃希菌。婴儿、老年人或因其他疾病而使机体抵抗力降低时，此菌尚可引起败血症。这类细菌多有K抗原，已证实K抗原有抗吞噬和抗补体的作用，使细菌的侵袭力增强。

有些血清型的大肠埃希菌可引起腹泻，根据致病机理的不同，有四种类型感染，其病原菌分别为：

(1) 产肠毒素大肠埃希菌(Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)：是婴幼儿腹泻和旅游者腹泻的重要病原菌。细菌的主要特征是产生肠毒素。有两种肠毒素：不耐热肠毒素(heat labile toxin, LT)和耐热肠毒素(heat stable toxin, ST)。LT的分子量较大(73 000)，可能为蛋白质，加热65℃ 30min即失去活性，由A、B两个亚单位组成，A亚单位又分为A_1和A_2，其中A_1是肠毒素的活性部分。其致病作用机制与霍乱弧菌相似，B单位与小肠粘膜上皮细胞膜上受体神经节苷脂结合，有利于A亚单位穿过细胞膜与腺苷环化酶作用，使细胞内ATP转化为cAMP。细胞内cAMP水平增高，促进肠粘膜的分泌功能，使肠液大量分泌而发生腹泻。ST的分子量较小(1500—5 000)，耐热，经100℃ 10—20min热力处理亦不被破坏。在pH2—11之间均为稳定，无免疫原性。其作用与ST不同，是通过激活肠粘膜细胞上鸟苷酸环化酶，使细胞内cGMP水平增高，改变空肠和回肠部位肠液和电解质的运转，肠道分泌增加，造成腹泻。肠毒素的产生受质粒控制，质粒较易在不同菌株中传递，可以丢失或重新获得。产肠毒素埃希菌进入肠道后，首先粘附于小肠粘膜上皮细胞上生长繁殖并产生肠毒素，而其粘附于肠粘膜的能力则与细菌表面的菌毛有关，粘附作用取决于定居因子抗原(colonization factor antigen, CFA)。有CFA－Ⅰ和CFA－Ⅱ，它们均受质粒控制，并可通过质粒传递给其他细菌。LT和ST均受质粒控制。利用LT和ST酶切片段进行分子克隆，制成cDNA，可为流行病学研究提供手段。在体外已能构建缺失编码A亚单位基因的突变株，使重组菌株只产生编码B亚单位的基因，如pJM18质粒，这种重组克隆可用于类毒素的制备。利用毒素的DNA探针通过杂交试验，尚可确定有无毒素的结构基因，能较为敏感地区分产毒与不产毒菌株。

(2) 致病性大肠埃希菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPFC)：为婴儿腹泻的主要病原菌。这类细菌不产生肠毒素。细菌侵入肠内，定位于十二指肠、空肠和回肠上端。致病机制尚不清楚。有人从某些菌株中提取出与志贺毒素相类似的毒素，此种毒素在家兔回肠段可引起液体积聚。细菌粘附并定居于肠粘膜，破坏肠道微小绒毛、刷状缘，细胞内损伤可导致上皮细胞功能紊乱，粘膜收缩，发生严重的腹泻，严重者尚可致死。

(3) 侵袭性大肠埃希菌(Enteroinvasive *E. coli*, EIEC)：这类细菌主要引起较大儿童和成年人的腹泻，有时可引起暴发性流行。细菌不产生肠毒素，但能侵入大肠壁上皮细胞，在此生长繁殖，释出内毒素，破坏细胞形成炎症和溃疡，发生腹泻。症状与细菌性痢疾相似。将细菌悬液滴入豚鼠眼内后引起结膜角膜炎，可用于检测其致病性。

(4) 肠道出血性大肠埃希菌(Enterohemorrhagenic *E. coli*, EHEC)：这类细菌产生一种能引起Vero细胞病变的毒素，毒素性质与志贺痢疾杆菌Ⅰ型产生的毒素相似，可以引起出血性肠炎；与溶血性尿毒症综合征(HUS)的发病也有关系。

免疫性　与一般经口感染的疾病相似，机体对大肠杆菌侵入的第一道防线是胃酸的杀菌作用。ETEC有菌毛必须与易感细胞上的受体结合才能引起感染，若不具备这种受体，则此种动物必然对此菌感染有抵抗力。在人类和动物中都可发现一些血液循环抗体，如抗O抗体、抗菌毛抗体以及不耐热肠毒素抗体等，但这些抗体在抗感染中的作用尚不清楚。有人报告在防止动物和人类腹泻的作用上，抗菌毛抗体较之抗毒抗体更为重要。

细菌学检查　中段尿、血液、粪便、脓汁、脑脊液均是常采取的检查标本。分离培养时，血液和脑脊液必须先经接种于肉汤增菌，然后再接种血平板；其他标本则可直接接种于血平板进行分离培养，经37℃ 18—24h培养后，观察菌落，涂片染色，镜检，再作生化反应加以鉴定。致病性大肠杆菌还须用血清学分型，必要时尚应检测肠毒素。泌尿系统感染的尿液，应作细菌总数测定，如每毫升(ml)菌数超过10万，方有诊断价值，即可考虑为尿道感染。

沙门菌属　沙门菌属是一群对人类和动物均可致病的革兰阴性杆菌。其中大多数为动物的致病菌；只有少数对人致病。沙门菌属除引起肠道疾患外，还能引起其他脏器或全身感染。由沙门菌引起的疾病包括伤寒、副伤寒、胃肠炎和败血症等，统称沙门菌病。

生物学特性　沙门菌菌种繁多，迄今已发现者近2 000种。中国自1911—1976年间已发现有96种菌型。除鸡沙门菌和鸡痢沙门菌外，都有周身鞭毛。无荚膜和芽胞。营养要求不高，在普通培养基上形成中等大小、半透明、表面光滑菌落，不分解乳糖，在肠道菌鉴别培养基(如S－S平板)上形成无色菌落。产生H_2S，不产生靛基质，尿素分解和VP试验均为阴性。生化反应对沙门菌属的鉴定有重要意义。

沙门菌属抗原构造复杂，有O、H、Vi三种。①O抗原：为脂多糖，性质稳定，能耐100℃热力达数小时。不被乙醇或0.1%石炭酸破坏。共有58种，以阿拉伯数字标记。每个血清变型细菌可含一种或数种O抗原。凡含共同抗原的血清变型归为一个群，这样可将

沙门菌属细菌分为A—Z菌群，Z菌群以后再以O51—O67菌群表示。O抗原刺激所产生的抗体主要为IgM，O抗原与其抗血清结合形成颗粒状凝集。②H抗原：为蛋白质，性质不稳定。加热或用乙醇处理后即被破坏。沙门菌H抗原有两个相，即第一相和第二相。前者特异性较高，故亦称特异相，用a、b、c……直至z，以后则以z_1、z_2、z_3、……z_6来表示。后者为几种沙门菌所共有，故特异性不高，亦称非特异相，用1、2、3……表示。具有第一相和第二相的细菌称双相菌，仅有一相者为单相菌。每一菌群中的细菌可再根据H抗原的不同而进一步分型。③Vi抗原：是一种不耐热的酸性多糖聚合体，不稳定，加热60℃ 30min或经石炭酸处理后即被破坏，在人工培养基上传代培养后也易消失。Vi抗原存在于菌体的最表层，有抗吞噬和保护细菌免受O抗体和补体的作用。带有Vi抗原的伤寒沙门菌不能用血清学分型，但可用Vi噬菌体分型，在流行病学调查追踪传染源上有其实际意义。

致病性　沙门氏菌的致病物质主要是内毒素，可引起发热、白细胞变化、中毒性休克，激活补体系统，产生多种生物效应。某些沙门菌，如鼠伤寒沙门菌能产生类似大肠埃希菌的肠毒素。具有Vi抗原的伤寒沙门菌能穿过小肠上皮进入固有层，细菌被巨噬细胞吞噬，但能在细胞繁殖。这是因为这种细菌表现一定的侵袭力之故。人类沙门菌病主要是通过消化道而发生感染，临床表现有三种类型：

(1) 肠热症：即伤寒和副伤寒，由伤寒和副伤寒沙门菌引起。细菌随污染的食物或水经口到胃。这类细菌对酸敏感，菌量少时，胃酸可将细菌杀灭，若侵入细菌量多或胃酸不足时，未被杀死的细菌到达小肠，穿过肠粘膜上皮细胞或细胞间隙，侵入肠壁淋巴组织中，被吞噬细胞吞噬，吞入细菌的吞噬细胞大量增生，吞噬作用增强，细胞内可带有红细胞、淋巴细胞和大量的细菌，形成粘膜隆起，称为髓样肿胀。部分细菌可离开吞噬细胞，经淋巴管至肠系膜淋巴结中大量繁殖。约1—2周，不表现临床症状，是为潜伏期。细菌经胸导管入血，发生菌血症。细菌随血流扩散至肝、脾、骨髓、胆囊、肾等脏器，被吞噬细胞吞噬后再次入血引起第二次菌血症。此时病人症状明显，持续高热，脾脏肿大，全身中毒症状明显。皮肤上出现玫瑰疹。胆囊中细菌随胆汁进入肠道。排人肠道的细菌通过粘膜，再次进入肠壁淋巴组织，引起迟缓型变态反应，导致孤立性和集合淋巴结的坏死及溃疡形成。一部分细菌则随粪便排出体外。肾脏中的细菌可随尿液排出。此时大约是疾病的第2—3周。若无合并症（如肠出血、穿孔等），自第3周以后，病人情况好转。整个病程约3—4周。死亡率约2%—10%，约有3%的伤寒病人发展成为慢性带菌者。副伤寒和伤寒相似，但症状轻，病程短。肠热症病后可获得相当牢固而持久的免疫力，很少有再感染。免疫力的高低主要取决于细胞免疫的强弱。发病第2周开始，血清中有抗体出现，至第3—4周抗体可达到高峰，滴度亦高，但抗体滴度与病情轻重不成正比关系。

(2) 胃肠炎：主要由鼠伤寒、肠炎、猪霍乱、汤卜逊和丙型副伤寒沙门菌所引起。由于摄入含有大量细菌的食物所致。有嗯心、呕吐、腹痛、腹泻、发热等症状。腹泻的发生并非由于粘膜细胞破损的直接后果。细菌侵入粘膜细胞后，细胞内腺苷环化酶活化，导致cAMP增加，从而使肠道液体分泌增加，发生腹泻。

(3) 败血症：多由猪霍乱沙门菌引起，由侵入肠道中细菌入血后发生，细菌随血流至组织和脏器发生感染，如脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎等。血液中可以查到细菌。粪便中则很少检出。

免疫性　机体抵抗沙门菌侵入和定居的机理有多种。正常胃酸对沙门菌有杀死作用。细菌由口进入胃后大部分被消灭，仅极少数细菌能够进入肠道。小肠的正常活动力能起到扫除细菌的作用。肠道粘膜上的分泌性抗体在防止沙门菌侵入局部细胞上也有一定的作用。

细菌检验　(1) 病原菌的分离鉴定：伤寒病人病程中，细菌在体内的扩散和排出在不同的病程阶段中是不同的，因此须在不同的病期内采取不同标本。一般应在第一、二周时采取血液，2周以后采取尿液；在第三、四周时采取骨髓标本。败血症病人取血；胃肠炎病人除采取粪便外，尚应取呕吐物及可疑食物供检验。血液和穿刺液需先增菌培养，粪便、尿液则可直接接种于肠道菌选择培养基。经培养如疑为沙门菌则继续作生化反应，并用沙门菌多价抗血清作玻片凝集试验加以鉴定。目前对于肠杆菌科诸种细菌的鉴定已进行细菌检验的微型化，如微量生化反应系统等。此外在鉴定上采用编码系统或电子处理，能大大地加速检验时间和增加检验的准确性。

(2) 病人血清中抗体检测：即肥达试验（Widal test）。用已知伤寒菌O、H抗原和甲、乙、丙型副伤寒菌H抗原，与病人血清作试管凝集试验，以测定病人血清中有无相应抗体存在，可作为伤寒或副伤寒的诊断。如抗体滴度随病程进展而逐步上升即有诊断价值。但在判断试验结果时应考虑到以下问题：①正常人由于隐性感染或曾经预防接种，血清中可含有一定量的抗体，故伤寒O凝集滴度应在1:80以上；H凝集在1:160以上；甲、乙、丙副伤寒凝集在1:80以上才有诊断价值。②如发病初期凝集滴度在正常范围，2周后仍未见上升，则伤寒感染的可能性不大。③如H、O凝集滴度均高，则伤寒或副伤寒的可能性大；若H凝集滴度高而O凝集滴度低，则可能是曾经预防接种或是非特异性回忆反应。若O凝集滴度比H凝集滴度高，可能是感染的早期或是沙门菌属中其他细菌所引起的交叉

反应。

(3) 带菌者检查：因直接由粪便或尿液中分离病原菌的检出率不高，故可检测带菌者血清中的 Vi 抗体。Vi 抗体滴度在 1:10 以上者为阳性。

防治　菌苗预防接种是特异预防伤寒或副伤寒的有效方法。多采用三联菌苗，可降低发病率。每年需加强免疫一次。活菌苗中有用半乳糖－表异构酶缺陷菌株(Ty21a 菌株)制备的菌苗，可经口服免疫，保护率较高。治疗上用氯霉素效果较好，但停药后易复发。

志贺菌属　志贺菌属是细菌性痢疾的病原体，又称痢疾杆菌，分为四个种：痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌和宋氏志贺菌。四种志贺菌均可引起细菌性痢疾，但疾病的严重性、死亡率及流行情况各不相同，其中以痢疾志贺菌引起的疾病症状最重。中国以福氏和宋氏志贺菌引起的细菌性痢疾最为多见。

生物学特性　痢疾杆菌为革兰阴性杆菌，无鞭毛、不能运动，是与大肠埃希菌和沙门菌的主要不同点。在琼脂平板上菌落光滑，半透明，但宋氏志贺菌可呈现粗糙菌落。能分解葡萄糖等，产酸但不产气；除宋氏志贺菌迟缓发酵乳糖外，其他种菌不分解乳糖。对甘露醇的分解和靛基质产生因菌种不同而异。

志贺菌属只有 O 抗原，而无 H 抗原，有些菌型尚含有 K 抗原。O 抗原是多糖聚合体，耐热，加热 100℃ 60min 不被破坏，仍可与特异抗血清发生凝集。K 抗原有阻止 O 抗原与抗血清的凝集反应，不耐热。根据生化反应和 O 抗原的不同，可将志贺菌属分为四个血清群：①A 群：即痢疾志贺菌，为一群甘露醇发酵阴性细菌，各分 10 个血清型，各型之间无抗原交叉反应。A 群细菌都有 K 抗原。②B 群：即福氏志贺菌，均能发酵甘露醇，靛基质的产生因菌型的不同，而有差异。有 6 个血清型和 X、Y 两个变种。每一福氏志贺菌有两种抗原，即型特异抗原和群特异抗原。前者只存在于同型菌株中，而不存在于其他菌型中，后者则可见于各型菌株。B 群细菌除 2a 及 6 型外，均不含有 K 抗原。③C 群：即鲍氏志贺菌，生化反应与 B 群细菌相似，但抗原结构不同。共有 15 个血清型，均有特异型抗原，尚无亚型。④D 群：即宋氏志贺菌，仅有一个血清型，但有两个变异相，即Ⅰ相和Ⅱ相。Ⅰ相为光滑型，有毒力。Ⅱ相为粗糙型，无毒力。

致病性和免疫性　志贺菌的致病作用，主要是侵袭力和内毒素。侵袭力为细菌侵入上皮细胞的能力。福氏志贺菌的侵袭力可能与细菌染色体上的几个区段及一个分子量为 140×10^6 的大质粒有关。宋氏志贺菌也含有大质粒，从有毒力的Ⅰ相菌转变成无毒力的Ⅱ相时，这种大质粒即告丢失。志贺菌内毒素的主要成分为脂多糖(LPS)，其完整性是志贺菌的毒力所必需。痢疾志贺菌尚能产生一种中性蛋白的毒素，称为志贺毒素。分子量为 62 000，由 32 000 的 A 亚单位和五个 7 700 的 B 亚单位所组成。前者有激活酶的活性；后者则为毒素的结合部位，能与细胞膜结合。志贺毒素对 RNA 酶的活性有促进作用，能使 60 S 核糖体中 5 S 或 5.8 S rRNA 遭到破坏，从而使蛋白质合成受到抑制。

志贺菌引起细菌性痢疾是通过消化道传播。人对此类细菌易感，只需少量病菌(几十个至数百个细菌)就可致病，这与细菌对胃酸有抵抗力可能也有关系。志贺菌致病主要靠细菌的侵袭力和内毒素，有的血清型尚能产生外毒素。它必须首先进入肠壁局部粘膜上皮细胞，并且能够在细胞内生长繁殖才能致病，否则即使菌量再大也不致病。细菌随食物经口进入体内，至大肠后粘着于回肠末端和结肠的粘膜上皮细胞上，继而进入上皮细胞(由于细胞的胞饮作用)，并在其中繁殖。上皮细胞内的细菌进而扩散至邻近细胞和固有层内，引起炎症反应。由于细菌释放的内毒素作用，使上皮细胞变性、坏死，形成假膜，内有纤维蛋白、中性粒细胞及坏死的上皮细胞。一旦假膜脱落，就形成浅表的溃疡。病人排出脓血粘液粪便，细菌随粪便排出。志贺菌很少扩散至粘膜外，或进入血流。志贺菌的内毒素作用于肠壁使其通透性增高，从而促进毒素的吸收，引起一系列中毒症状，如发热、神志障碍，严重者出现中毒性休克。毒素还可作用于自主神经系统，使肠蠕动紊乱，发生痉挛，尤以对肠括约肌作用明显，因而出现腹痛和里急后重等症状。

细菌性痢疾可分为急性痢疾和慢性痢疾两类。急性痢疾症状典型，经过治疗后，预后良好。如治疗不彻底可转为慢性痢疾。在小儿中还可见到中毒性菌痢，主要是内毒素造成机体微循环障碍的结果，发生弥散性血管内凝血(DIC)。带菌者有三种类型：即恢复期、慢性和健康带菌者。其中健康带菌者因临床上无症状而又能排菌，故作为传染源的危险性大。病后有一定免疫力，但为期较短，也不稳固，可能是因为菌型众多，各型之间无交叉免疫之故。其抗感染免疫主要取决于肠道局部免疫，即分泌性 IgA(粪抗体)的作用，它能阻止痢疾杆菌粘附于肠粘膜上皮细胞，从而防止细菌对上皮细胞的侵袭。

细菌检验　采取病人或带菌者粪便，应选取脓血或粘液部分，将标本接种于选择培养基，经培养后选取可疑为痢疾菌的菌落，进行生化反应和玻片凝集以确定菌种，并作分型鉴定。

防治　可用口服菌苗预防细菌性痢疾，如用链霉素依赖株(Sd)作为活菌苗，此菌株生长时需要链霉素，不能侵入肠道粘膜上皮细胞，但能刺激产生分泌性 IgA。此外尚有福氏 2a516M 株、福氏 2a 与大肠杆菌的 MH 杂交株、福氏 2a 诱变株等减毒活菌苗，都有一定的免疫效果。

弧菌科细菌

弧菌科细菌是一类革兰阴性、直或微弯的细菌,有极端鞭毛,能运动,兼性厌氧,大多数为氧化酶阳性,利用葡萄糖为发酵型,多数生长需要 2%—3% NaCl。DNA 中 G+C mol% 为 38—63。广泛存在于海水、新鲜水及海产品中。某些菌种对人、鱼、鳗及蛙有致病性。弧菌科包括 4 个菌属,即弧菌属(*Vibrio*)、发光杆菌属(*Photobacterium*)、气单胞菌属(*Aeromonas*)和邻单胞菌属(*Pleisiomonas*)。主要区别特征见下表。

弧菌科4个菌属的主要区别特征

菌名	鞘极鞭毛	多聚β-羟丁酸盐的积聚	生长需要 Na^+	脂酶	甘露醇发酵	DNA 中 G+C,mol%
弧菌属	+	-	+	+	+	38—51
发光杆菌属	-	+	+	±	-	40—44
气单胞菌属	-	?	-	+	+	57—63
邻单胞菌属	-	?	-	-	-	51

弧菌属 弧菌属细菌形态短小,弯曲如弧状,革兰染色阴性,菌体一端有单鞭毛,运动活泼。兼性厌氧,大多数能在无机盐培养基中生长,少数需要有机的生长因子。钠离子能刺激细菌生长。所有菌种能在20℃生长。氧化酶阳性,能发酵葡萄糖,产酸不产气。广泛存在海水中,常见于海水鱼类、贝壳体表和肠道。某些菌种对人和鱼类致病。弧菌属有 20 个菌种,其中四个菌种各有两个生物型,即河弧菌(*V. fluvialis*)、远洋动物弧菌(*V. splendidus*)、灿烂弧菌(*V. pelagius*)及鳗弧菌(*V. anguillarum*)。临床实验室中可查见的弧菌仅 9 个种,即霍乱弧菌(*V. cholerae*)、麦氏弧菌(*V. metschnikovii*)、哈维弧菌(*V. harveyi*)、弯曲弧菌(*V. vambellii*)、副溶血性弧菌(*V. parahemolyticus*)、溶藻性弧菌(*V. alginolyticus*)、创伤弧菌(*V. vulnificus*)、河弧菌Ⅰ(*V. fluvialis* Ⅰ)、河弧菌Ⅱ(*V. fluvialis* Ⅱ)及鳗弧菌Ⅰ(*V. anguillarum* Ⅰ)。世界卫生组织腹泻控制中心将弧菌属分为四类:①O—1 群霍乱弧菌:包括古典生物型和 El Tor 生物型,为流行性菌种,能在无盐蛋白胨水中生长,能产生肠毒素。②不典型 O—1 群霍乱弧菌:可被多价 O—1 霍乱诊断血清凝集,但在体内外均不产生肠毒素,无致病性,多由自然水源或开放井水中分离到。③非 O—1 群霍乱弧菌:生化反应与霍乱弧菌相似,但不被 O—1 群霍乱多价血清凝集。系由食物或水源污染而引起的暴发性感染。表现为肠胃炎或发热、腹痛、粘液性便等。有的菌种能产生肠毒素,有致病性。④其他弧菌:为正常海洋细菌群,常污染水源或海产品,人摄食后引起食物中毒。这类弧菌包括副溶血性弧菌、溶藻性弧菌、创伤弧菌、麦氏弧菌以及拟态弧菌(*V. mimicus*)和霍利斯弧菌(*V. hollisae*)。

霍乱弧菌 分为两个生物型:古型生物型和 El Tor 生物型。前者是过去流行的烈性传染病霍乱的病原菌,曾引起多次霍乱的大流行,席卷印度洋三角洲及东南亚,并涉及世界各地。后者则是 1961 年以来霍乱流行的病原菌,近 20 余年来形成了多次霍乱的世界性大流行。

(1) 生物学特性:霍乱弧菌呈弧形或逗点状。新分离的菌株形态比较典型,经人工培养后失去弧形而成为杆状。取病人米泔水样粪便作直接镜检,可看到排列如"鱼群"样,运动活泼,呈穿梭状。染色检查为革兰阴性细菌。菌体一端有单一鞭毛,无芽胞,亦无荚膜。为需氧菌,营养要求不高,在普通培养基上生长良好,它有耐碱性,初次分离所用的培养基 pH 为 8.4—9.2,此时其他细菌均被抑制,而霍乱弧菌却能生长繁殖。在碱性蛋白胨水中作增菌培养 6—9h 霍乱弧菌即可大量繁殖,形成菌膜,液体均匀混浊。

霍乱弧菌有耐热的 O 抗原和不耐热的 H 抗原。H 抗原为弧菌属所共有,特异性低。O 抗原特异性高,有群特异性和型特异性两种抗原,是霍乱弧菌分群和分型的基础。

霍乱弧菌的分类有多种方式:①血清学分群和分型:根据 O 抗原的不同,曾将弧菌分成 6 个血清群,现已增至 72 个血清群。霍乱弧菌古典生物型和 El Tor 生物型均属 O—1 群,而 O—2 群以后的一些菌群均称为非 O—1 群霍乱弧菌。霍乱的病原诊断以检出 O—1 群霍乱弧菌为依据。根据抗原结构的不同,O—1 群霍乱弧菌的菌体抗原由 A、B、C 三个成分组成。A 抗原是 O—1 群的特异性抗原,也是共同的成分。根据 A、B、C 分布组合的不同,可将霍乱弧菌的两个生物型各分为三种不同的血清型,即原型、异型和中间型。原型含有 AC 抗原,亦称稻叶型(Inaba)或日本型(J 型);异型含有 AB 成分,亦称小川型(Ogawa)或台湾型(F 型);中间型含有 ABC 三成分,亦称彦岛型(Hikojima)。②噬菌体分型:噬菌体有高度种和型的特异性,用四组霍乱弧菌噬菌体将 4 000 多株霍乱弧菌古典生物型分为 5 个不同型别,均能为第 Ⅳ 组霍乱弧菌噬菌体所裂解。后又发现第 Ⅴ 组霍乱弧菌噬菌体仅能裂解所有 El Tor

生物型菌株，对古典生物型菌株则无作用。③生物分型：根据菌株对溶原性噬菌体的敏感性、山梨醇发酵和溶血试验将 El Tor 弧菌分成 12 个生物型。其中 a—f 生物型为流行菌株；g—l 为抗性株。流行菌株中 a—d 生物型较为常见。

(2) 致病性：霍乱主要为小肠疾患，人是霍乱弧菌的唯一易感者。主要通过污染的水源或饮食经口传染。霍乱弧菌对酸敏感，但亦有的细菌能通过胃酸而到达小肠，由于菌毛的作用使细菌粘附于粘膜表面微绒毛上，细菌的活泼运动又能使细菌穿过粘膜层，在此定居并生长繁殖，产生能溶解粘膜的酶及霍乱弧菌所特有的肠毒素。霍乱弧菌的肠毒素是一种聚合蛋白，分子量约 84 000—98 000。由一个 A 亚单位和六个 B 亚单位所组成，两者以非共价键结合。A 亚单位的分子量为 28 000，B 亚单位分子量为 11 500。位于细菌染色体上的霍乱毒素基因由编码 A 亚单位基因延续到 B 亚单位基因。亚单位基因转录的顺序是从 A 至 B，毒素基因的启动基因邻接在 A 亚单位基因之前，在 A 亚单位基因之前尚有一分泌信号序列。A 亚单位的 A_1 肽链具有酶的活性，能催化腺苷酸环化酶系统中的 GTP 调节蛋白（也称 GTP 酶或 G 蛋白），使其 ADP 核糖基化。A_2 肽链则参与受体介导的内吞作用中的转位。B 亚单位能特异识别小肠上皮细胞上由神经节苷脂 GM_1 组成的受体。六个 B 亚单位环绕于 A 亚单位的 A_1 肽链，结合后即可穿过细胞膜，与细胞内腺苷酸环化酶发生作用，使细胞内的 ATP 转化为 cAMP，以致细胞内 cAMP 浓度增高，促使一系列酶反应加速进行，导致空肠至回肠粘膜细胞分泌功能亢进。血浆中 Na^+、K^+、Cl^- 和 HCO_3^- 离子和水分不断地分泌人肠腔，产生严重的上吐下泻症状，致使体内水分和电解质大量丧失，出现严重的脱水、酸性代谢物积聚，引起酸中毒，甚至休克、死亡。

(3) 免疫性和特异性预防：经霍乱弧菌感染后，机体能产生持久免疫力，再次感染者极为少见。病人发病数日内，血液中即可出现特异性抗体，7—14d 抗体达到高峰，以后逐渐消失。小肠内尚可出现分泌型 IgA。这种抗体能阻止细菌粘附至肠粘膜表面，能中和或阻止肠毒素和粘膜细胞上受体结合，因而在局部免疫上有一定的保护作用。

对于霍乱的免疫预防，目前大多采用死菌苗或类毒素或用两者的复合制剂。死菌苗虽能提供一定程度的保护力，但是这种保护作用仅限于流行区内，一般可降低发病率 50%—70%，免疫持续 3—6 个月。单用类毒素进行肠道外接种没有显著的保护作用。当前正在研制新的有效免疫制剂，被认为较有前途的制剂为口服活菌苗及 B 亚单位疫苗。应用遗传工程体内或体外重组技术，可以构建毒素 A 亚单位基因缺失的菌株，由于它们丧失了编码 A 亚单位基因的遗传信息，保证了无毒的稳定性，但因其仍有 B 亚单位基因的遗传信息，故亦能诱发抗毒免疫应答，在人肠道诱出分泌性 IgA 抗体。

(4) 细菌检验：霍乱是一种烈性传染病，易于流行，发病率高，危害很大。细菌检验在确定流行、进行防治上均有其重要意义。霍乱弧菌的分离并不困难，细菌在一般培养基上均能生长。但因此菌对碱性环境能够适应，故分离培养时常用碱性蛋白胨水或碱性平板。经培养后取生长物作镜检，霍乱弧菌运动活泼，易于观察。根据生化反应结合玻片凝集试验和菌落形态即可作出鉴定。最后鉴定尚须鉴别是古典生物型或是 El Tor 生物型霍乱弧菌，并须与弧菌科的有关细菌作鉴别。

副溶血性弧菌　又名致病性嗜盐菌，存在于海水和鱼、贝类之中，可引起食物中毒，中国东南沿海地区夏季时有发生。为革兰阴性，弧形，常呈多形性，表现为杆状或稍弯曲的弧状。无芽胞。菌体一端有单鞭毛，运动活泼。在含 3%—3.5% NaCl 培养基，温度 37℃及 pH7.5—8.5 条件下生长适宜。致病性副溶血性弧菌能使人或兔红细胞溶解，但对马的红细胞则不溶解，称为神奈川（Kanagawa）试验阳性，非致病性副溶血性弧菌则为阴性。该菌的致病力与其溶解红细胞的能力是相平行的。凡是神奈川试验阳性菌，感染后 12h 内可出现典型症状。副溶血性弧菌的所有菌株都有共同的 H 抗原，但根据 O 抗原和 K 抗原的不同，可分为许多不同的血清型。O 抗原分为 13 型；K 抗原分为 65 型。本菌对酸敏感，在食醋中 5min 即死，56℃ 30min 灭活，在淡水中只能生存 2d，而在海水中则可生存 47d 以上。人因进食未煮熟的海产品或污染细菌的盐渍食物而被感染。主要症状为腹痛、腹泻、呕吐、发热等。多发生于夏秋季，病程短，恢复快。

发光杆菌属　发光杆菌属为革兰阴性粗直杆菌，不利用外源单体 β 羟丁酸盐，在某些培养条件下使多聚羟丁酸盐积聚。菌体一端有 1—3 根鞭毛，有动力。需氧或兼性厌氧菌，在含有海水的无机盐培养基上能生长。能在 20℃生长。本菌属存在于海水、海洋动物的肠道及体表，亦可在某些海鱼的射光器官中找到，尚未发现对人致病。

气单胞菌属　气单胞菌属细菌为革兰阴性短杆菌。有单极鞭毛及穿梭样动力，有薄的荚膜，无芽胞。为需氧或兼性厌氧菌，最适生长温度为 30℃。对营养要求不高，在肠道选择培养基上形成乳糖不发酵菌落。此菌广泛存在于自然界，可以从水源、土壤和人的粪便中分离得到。引起腹泻的气单胞菌可产生肠毒素，能引起急性肠胃炎，表现为水样或呈血性腹泻。此外尚可在全身或局部防御功能减退的机体中引起严重的感染，如败血症等。也可引起蜂窝织炎或外伤感染、尿路感染等。

邻单胞菌属 邻单胞菌属存在于自然界水源、人和动物的肠道。可由人类血液、脑脊液或粪便中分离到。本菌属只有一个种，即类志贺邻单胞菌。此菌为革兰阴性杆菌，有1—5根鞭毛，有动力。兼性厌氧菌，在肠道选择培养基上形成乳糖不发酵菌落。在生化反应上与气单胞菌相似。能引起急性肠胃炎。

厌氧性细菌

厌氧性细菌(anaerobic bacteria)简称厌氧菌，是一大群必须在无氧环境才能生长的细菌。厌氧菌种类多，有革兰阳性与革兰阴性、球菌与杆菌、有芽胞与无芽胞。厌氧菌广泛分布于自然界和人体体表以及与外界相通的腔道，构成人体正常菌群的主要组分。如肠道菌群中厌氧菌与非厌氧菌的比例为1000:1，口腔、女性生殖道的正常菌群中为10:1。厌氧菌可引起多种疾病，但对临床上常用的氨基糖苷类等抗生素不敏感，因此厌氧菌日益受到人们的重视。

目前已知厌氧菌共分35属、262个种和亚种，其中与人类关系密切的重要厌氧菌以及在人体的分布见表。

重要的厌氧菌种类与分布

厌氧菌	皮肤	上呼吸道	口腔	肠道	尿道	阴道
有芽胞						
革兰阳性杆菌						
梭状芽胞杆菌属	0	0	±	++	±	±
无芽胞						
革兰阳性杆菌						
丙酸杆菌属	++	+	±	±	±	±
双歧杆菌属	0	0	+	++	0	±
乳杆菌属	0	0	+	+	±	++
优杆菌属	?	±	+	++	?	±
放线菌属	0	+	+	±	0	0
革兰阴性杆菌						
类杆菌属	0	+	++	++	+	+
梭杆菌属	0	+	++	+	+	±
革兰阳性球菌						
消化球菌属	+	+	++	++	±	++
消化链球菌属	+	+	++	++	±	++
革兰阴性球菌						
韦荣菌属	0	+	++	+	±	+

注：0 无或很少　+ 常有　++ 大量　± 不规则　? 不明

厌氧菌感染临床上十分常见，口腔、肠道和生殖道感染中，70%—80%均由厌氧菌参与。大多数的厌氧菌感染都是厌氧菌与需氧菌的混合感染。需氧菌与兼性厌氧菌生长时消耗了氧气，使局部组织氧化还原电势(Eh)降低，同时提供厌氧菌需要的营养物质(如维生素)和补充其所缺乏的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等酶类。厌氧菌感染中由梭状芽胞杆菌引起的破伤风、气性坏疽等，大多有特定的临床病型，感染常是外源性感染，来源于土壤、粪便中的细菌及其芽胞。无芽胞厌氧菌大多是人体的正常菌群，属于条件致病菌，在一定条件下可引起内源性感染，临床感染的表现无特殊性。

梭状芽胞杆菌(*Clostridium*) 简称梭菌，本属为革兰阳性粗大杆菌，形成的芽胞常大于菌体而成梭状故名。梭菌属中对人致病的主要有破伤风杆菌、产气荚膜杆菌、肉毒杆菌和艰难杆菌等。梭菌的致病物质主要是细菌能产生强烈的外毒素，其次是一些毒性酶，因此防治梭菌感染的主要手段是应用类毒素或抗毒素。

破伤风杆菌(*Clostridium tetani*) 是破伤风的病原菌。菌体细长，芽胞正圆形，比菌体粗，位于菌体顶端，使细菌呈鼓槌状。芽胞抵抗力强，在土壤中数十年不死，能耐煮沸60min。破伤风杆菌能产生强烈的外毒素，主要是破伤风痉挛毒素，它是一种神经毒素，为蛋白质，不耐热，可被肠道蛋白酶破坏，故口服毒素不起作用。在菌体的痉挛毒素是单一的一条多肽链，分子量15万。毒素由菌体内释出后，即被细菌蛋白酶切割成轻链(α链)和重链(β链)两条肽链，仍由二硫键互相联接。毒素与宿主细胞的神经节苷脂的结合点在重链上，而轻链则具有毒性作用。

破伤风杆菌芽胞广泛分布于自然界，可由伤口侵入人体，发芽繁殖而致病。破伤风杆菌是厌氧菌，在一般伤口中不能生长，其感染的重要条件是伤口的厌氧微环境，窄而深的伤口(如刺伤)，有泥土和异物污染，或大面积创伤烧伤，坏死组织多，局部组织缺血，或同时有需氧菌或兼性厌氧菌的混合感染，均易造成厌氧环境，有利破伤风杆菌繁殖。破伤风杆菌在局部伤口繁殖，不侵入其他部位，其致病作用完全有赖于细菌产生的外毒素对中枢神经系统，尤其是对脑干神经和脊髓前角神经细胞有高度亲和力。局部伤口中所产生的外毒素由末梢神经轴索从神经纤维的间隙中逆向上，到达脊髓前角，并向上下延伸，上行可达延髓脑干。除神经途径外，毒素也通过淋巴和血流到达中枢神经系统。引起痉挛的机理，主要是封闭了抑制性突触。

破伤风多见于战伤，平时除创伤感染外，分娩时断脐不洁，可引起新生儿破伤风。破伤风潜伏期短的1—2d，长的可达2月。最初出现局部肌肉抽搐，咀嚼

肌痉挛，牙关紧闭，随后颈部、躯干和四肢肌肉强直性痉挛，角弓反张，呼吸急促，最后可因衰竭和窒息致死。破伤风主要凭临床进行诊断。一旦发病，治疗效果不佳，故预防极为重要。正确处理伤口，及时清创扩创是重要措施。特异预防有类毒素的人工自动免疫，儿童可注射百白破三联菌苗(白喉类毒素、百日咳菌苗和破伤风类毒素)，对易受伤人群和儿童可用破伤风类毒素基础免疫，以后每隔5—10年加强一次，如有外伤创口污染时，可再注射一针类毒素。在伤势较重，伤口有污染和以往无类毒素基础免疫者应注射破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT)1 500—3 000u。对已发病的病人，须用TAT治疗，治疗原则是早期、足量。TAT是马血清制剂，为防止出现过敏反应注射前应做皮肤试验。人抗破伤风免疫球蛋白的疗效比TAT好，且无过敏之虞。大剂量青霉素能抑制破伤风杆菌繁殖，故也可用于治疗。

产气荚膜杆菌(*C. perfringens*)　是气性坏疽的主要病原菌。气性坏疽是一种严重急性感染，以组织坏死、水肿产气、全身中毒为特征。此病常为几种菌的混合感染，但最常见的是产气荚膜杆菌(占60%—90%)，其次是水肿杆菌、败毒杆菌、溶组织杆菌等。本菌芽胞椭圆形，次极端，小于菌体，培养时芽胞少见。在血琼脂平板上，常有双层溶血环。在牛乳培养基中能分解乳糖产酸，使酪蛋白凝固，同时生成大量气体，将凝固的酪蛋白冲成蜂窝状，并将液面上的凡士林冲向管口，此称为"汹涌发酵"。根据细菌产生外毒素种类的不同，可将本菌分成A、B、C、D、E，5个型，对人致病的主要是A型和C型。A型引起气性坏疽和食物中毒，C型引起坏死性肠炎。本菌的致病物质主要是其外毒素、侵袭性酶和荚膜。毒素共12种，α、β、γ、δ、ϵ、η、θ、ι、κ、λ、μ和ν，其中最重要是α毒素，为卵磷脂酶，能分解人和动物细胞膜上磷脂和蛋白质的复合物，引起溶血、组织坏死和血管内皮损伤，使血管通透性增加，造成水肿，有些菌株能产生肠毒素，改变肠壁通透性，促使液体渗入肠腔，引起腹泻。产气荚膜杆菌所致疾病主要是气性坏疽，此病的发病条件与破伤风相似。大面积创伤，局部血供不足，组织缺氧坏死，Eh下降，芽胞发芽繁殖，产生毒素和侵袭性酶，引起感染发病。由于卵磷脂酶和透明质酸酶对组织的分解破坏作用，使细菌易于穿过组织间隙，侵入周围组织，发酵组织糖类，产生大量气体，造成气肿，挤压血管，影响血液供应，加之细菌分泌坏死毒素，造成大块肌肉坏死。细菌毒素和组织坏死的毒性产物吸收入血，引起严重的中毒症状。气性坏疽发展急剧，后果严重，迅速正确的细菌学诊断有助于及早治疗。伤口深部取材直接涂片，革兰染色镜检，如见到革兰阳性大杆菌，有荚膜，伴有其他杂菌，白细胞少，形态不规则，这是气性坏疽的特点，有早期诊断价值。也可取坏死组织制成悬液，接种血琼脂平板和庖肉培养基，厌氧培养，观察生长情况，并进一步做生化反应及动物试验。气性坏疽病原菌种类多，毒素型别也多，目前缺乏有效的预防制剂。预防措施主要是伤口及时清创，局部用H_2O_2冲洗湿敷，以消除厌氧微环境，并用抗生素抑制细菌繁殖。对感染要尽早手术切除坏死组织，及早使用多价抗毒素血清，同时大剂量青霉素以杀死病原菌及其他细菌。高压氧舱疗法，可提高组织含氧量，抑制细菌繁殖及毒素产生，有一定疗效。

肉毒杆菌(*C. botulinum*)　在自然界分布广泛。在厌氧环境中能形成极强的肉毒毒素，引起以神经麻痹症状为主的食物中毒。本菌形成椭圆形的次极端芽胞，宽于菌体。根据肉毒毒素抗原性不同，肉毒杆菌分为A、B、C_α、C_β、D、E、F、G，8个型，引起人类疾病的有A、B、E、F型，以A、B型常见，中国大多是A型。肉毒毒素是一种神经毒素，能透过机体各部的粘膜，由肠道吸收后，经淋巴和血行扩散，作用于脑神经核和外周神经肌肉接头以及自主神经末梢，阻碍乙酰胆碱释放，影响神经冲动的传递，导致肌肉的松弛性麻痹。肉毒杆菌所致疾病总称为肉毒病(botulism)。常见的病型是食人毒素后引起的肉毒中毒。食品在制作过程中被肉毒杆菌芽胞污染，制成后未彻底灭菌，芽胞在厌氧环境中发芽繁殖，产生毒素，食前又未经加热烹调，食后即发生肉毒中毒。引起中毒的污染食品，在国外以罐头、香肠、腊肉等肉制品为主，中国大多是由发酵的豆制品和面制品所致。肉毒中毒的临床表现与其他食物中毒不同，胃肠道症状少见，主要为运动神经末梢麻痹。潜伏期由数小时至数日，先有头痛、头晕、乏力，然后从眼部肌肉开始，出现复视、斜视、眼睑下垂，继之咽肌麻痹、吞咽困难，进而膈肌麻痹，呼吸困难和衰竭。确定肉毒中毒可在病人的食物、血清或胃内容物中测出肉毒毒素。常用的方法是小鼠的毒性试验和中和试验，其敏感性可测到10μg毒素蛋白。肉毒中毒的预防主要是加强食品卫生，食品于进食前加热煮沸可破坏肉毒毒素。对病人应尽早注射A、B、E三型多价抗毒素。

艰难杆菌(*C. difficile*)　临床上使用克林霉素、头孢菌素等抗生素后，有时会发生以腹泻为主的肠胃道疾病群，称为抗生素相关性肠炎(antibiotic associated colitis, AAC)，包括严重的伪膜性肠炎(pseudomembranous colitis, PMC)，无伪膜的抗生素相关性肠炎和无肠炎腹泻。以往认为AAC或PMC主要是由耐药金黄色葡萄球菌引起，后通过仓鼠动物模型，确定主要是艰难杆菌为病原菌，艰难杆菌的芽胞卵圆形，比菌体宽，位次极端。对氧敏感，一般厌氧培养不易生长，分离困难，故名艰难杆菌。此菌是人类肠道正常菌群，但数量少。艰难杆菌的产毒株可产生A毒素(肠毒素或致死毒素)和B毒素(细胞毒素)，其化学成分均为蛋白质，膜

酶、糜蛋白酶作用24h仍保留全部活性，两种毒素抗原性各异，可被相应抗毒素中和。A、B毒素对HeLa等培养细胞都有细胞毒作用，但B毒素比A毒素强1000倍。A毒素能使肠壁细胞分泌增加，在家兔肠襻中液体蓄积。伪膜性肠炎临床表现为腹泻、腹痛，伴有全身中毒症状。诊断包括用药史，临床表现和微生物学检查。从粪便中分离艰难杆菌需用强选择培养基如CCFA(cycloserin - cefoxitin - fructose - agar，环丝氨酸 - 头孢甲氧噻吩 - 果糖 - 琼脂)。细菌分纯后，再用细胞培养法或ELISA等方法确定其产毒性，也可用粪便滤液做毒素的初步测定。治疗应先停止原用的抗生素，如症状不消失，可用万古霉素、甲硝唑等。

类杆菌属(*Bacteroides*)　是厌氧菌感染中分离率最高的一类无芽胞革兰阴性杆菌，与临床有重要意义的有脆弱类杆菌组和产黑素类杆菌组。脆弱类杆菌组包括脆弱类杆菌、多形类杆菌、吉氏类杆菌、普通类杆菌、卵圆类杆菌和单形类杆菌等6个种。它们的菌形相似，均呈多形性，长短不一，两端钝圆和浓染，中间不着色，都能水解七叶灵，20%胆汁可刺激生长，均能产生β内酰胺酶，因而对青霉素和头孢菌素类抗生素耐药。脆弱类杆菌组是人类肠道、口腔、上呼吸道及泌尿生殖道正常菌群中的主要成员之一。脆弱类杆菌在临床标本中分离率最高，这与该菌有荚膜、菌毛和能产生肝素酶、透明质酸酶、DNA酶及神经氨酸酶等有关。产黑素类杆菌组中细菌都能产生黑色素而使菌落变黑。有3个主要菌种：不解糖类杆菌、中间类杆菌和产黑素类杆菌。细菌多为革兰阴性小杆菌，有荚膜，需要维生素K、氯化血红素等生长因子。本组细菌在临床类杆菌感染中的分离率仅次于脆弱类杆菌，但很少单独致病，常与其他厌氧菌或需氧菌混合感染，可引起口腔、头面部、肺部、盆腔等感染。其致病物质有荚膜、菌毛等，并能产生较多的胶原酶、分解结缔组织建立厌氧病灶。本组菌还能在血和渗出物中产生大量氨，氨能溶解粘膜上皮，因而是牙周病的诱发因素之一。

无芽胞厌氧菌感染的微生物学检查和抗菌治疗　无芽胞厌氧菌是人体的正常菌群，故在采集标本时务必避免正常菌群的污染。粪便、尿、痰、喉拭、阴道分泌物等标本均带有正常菌群，不宜采用。应选择正常无菌的部位，以严格无菌技术采集标本。厌氧菌对氧敏感，暴露在空气容易死亡，因此标本采集后应放在特制的无氧瓶内，或将注射器内空气排出，针头插入无菌橡皮塞中，迅速送检。大多数无芽胞厌氧菌对青霉素、头孢菌素、氯霉素和克林霉素敏感，故可用以上抗生素治疗，但对氨基糖苷类抗生素不敏感，对四环素大多耐药。脆弱类杆菌组对青霉素和头孢菌素耐药，应选用克林霉素、氯霉素和甲硝唑(灭滴灵)。甲硝唑是一种疗效好、副作用少，价廉的抗厌氧菌药物，应作为抗厌氧菌感染的首选药物。大多数厌氧菌感染是与需氧的混合感染，治疗时两者兼顾才能获得好的疗效。

双歧杆菌属(*Bificlobacterium*)　是一类厌氧的革兰阳性的无芽胞杆菌。它是人类肠道正常菌群中的主要优势菌群之一，在维护人体健康与阻抑致病菌侵袭上起着重要作用。双歧杆菌呈多形性，菌体长短不等，可有直、弯、分叉、棒状和匙形。成单、短链、"V"、栅状或星状排列。无鞭毛。菌落光滑，凸起，边缘整齐、乳白色，有光泽，质软。双歧杆菌专性厌氧，接种平板表面在空气中不能生长，但不同种、株对氧的敏感性不一，有的种在有CO_2时耐氧。最适生长温度为37—41℃。初代培养最适pH为6.5—7.0。分解糖，乙酸与乳酸的形成比例为3:2克分子。不产生CO_2，可形成少量甲酸、乙醇和琥珀酸。不产生丁酸和丙酸。触酶阴性。

1986年已发现本属有24个种，其中在人类肠道、粪便等处能分离到的主要是9种：双歧双歧杆菌(*B. bifidum*)、长双歧杆菌(*B. longum*)、婴儿双歧杆菌(*B. infantis*)、短双歧杆菌(*B. breve*)、青春双歧杆菌(*B. adolescentis*)、角双歧杆菌(*B. angulatum*)、小链双歧杆菌(*B. catenulatum*)、假小链双歧杆菌(*B. pseudocatenulatum*)和齿双歧杆菌(*B. dentium*)。双歧杆菌寄生人体有个定植过程。新生儿的胎粪是无菌的，但生后数小时即可检出肠道杆菌、细球菌、链球菌等，24h大肠杆菌占优势。生后第2日检出的双歧杆菌数量不高，但增长十分迅速，于第6—8日则建立了以双歧杆菌占绝对优势的菌群。以母乳营养婴儿的粪便中，双歧杆菌数占细菌总数的98%，可达10^9—10^{11}/g。在成人，双歧杆菌的数量略低于最优势菌——类杆菌属。老年人，双歧杆菌的数量明显减少。有些资料显示，长寿地区的老年人，双歧杆菌的数量减少不显著，接近成年人。

生物学作用　肠道正常菌群与人体作为一个整体而相互依赖与相互制约。在正常菌群中的各类细菌间也存在着相互制约的平衡关系。作为正常菌群中的主要有益优势菌——双歧杆菌，由于它的肠道特定占位等因素，使该菌在维护人体健康和阻抑致病菌侵袭上起着许多重要的生理作用。

(1) 屏障作用：双歧杆菌通过其磷壁酸与肠粘膜上皮细胞相互作用密切结合，与其他乳杆菌和类杆菌一起，共同占据肠粘膜表面，形成一个生物屏障，阻止致病菌、条件致病菌的定植和入侵。双歧杆菌发酵糖产生醋酸与乳酸，降低pH和氧化还原电势，因而具有抑制致病菌生长，并有调节肠道正常蠕动，阻止致病菌在肠道中定植。双歧杆菌还产生细胞外糖苷酶，可降解肠粘膜上皮细胞表面的复杂多糖，由于这些多糖是潜在致病菌与细菌毒素的受体，所以糖苷酶阻止了致病菌及毒素对肠粘膜上皮细胞的粘附。

(2) 营养作用：双歧杆菌可合成多种维生素，如硫胺素，核黄素，烟酸，吡哆醇，泛酸，叶酸，维生素B_{12}等。双歧杆菌与其他厌氧菌产生的酸使肠道pH和氧化还

原电势下降，有利于二价铁、维生素 D 及钙的吸收。当某些因素造成肠道菌群失调及双歧杆菌下降时，可表现出维生素缺乏或低血色素性贫血。

(3) 控制内毒素血症的作用：某些因素造成肠道菌群失调，表现为双歧杆菌减少，革兰阴性的肠道杆菌等显著增多，肠道杆菌的增殖，裂解，使释放的内毒素进入血流导致内毒素血症。

(4) 提高宿主对放射线的耐受性：当用 2kR 的 γ 射线照射无菌小鼠后经过两周，分别与粪链球菌、假单胞菌、梭杆菌及大肠杆菌单联，这些小鼠的存活时间均比未联接菌的无菌小鼠存活时间短。如与双歧杆菌单联，小鼠存活时间比未联接菌的小鼠长。双歧杆菌具有保护造血器官的能力，其他作用机理尚待进一步研究。

(5) 抗肿瘤作用：当将大肠杆菌、粪链球菌及两株副腐败梭菌的特定菌株与无菌小鼠肠联后，可造 100%的小鼠发生肝肿瘤。若上述四株菌再加上长双歧杆菌与无菌小鼠肠联后，则使肝肿瘤的发生率由 100%下降到 46%。上述实验说明肠道内某些细菌可以产生致癌因子，而双歧杆菌等细菌具有清除这些致癌因子的能力。有报告说明双歧杆菌具有降解 *N*－亚硝胺的作用。动物实验还证明，注射双歧杆菌菌苗，可对实验性肿瘤具有显著的抑制作用。抗肿瘤的机理是双歧杆菌的细胞壁等成分可激活吞噬细胞的活性。

(6) 增强机体的免疫反应：双歧杆菌在肠道定植，相当于自然自动免疫，可诱发机体的免疫反应，促进免疫系统的发育，激活吞噬细胞的吞噬活性，提高抗感染能力。

缺乏后对机体的影响　以双歧杆菌、类杆菌、乳杆菌等优势菌群为主导的肠道生态平衡，可以受到疾病(如胃酸减少、肿瘤等)、手术(如胃截除、肠吻合术等)、药物(如抗生素、激素、免疫抑制剂等)、放射线照射、饮食等多种因素影响而造成轻重不等的菌群失调，表现有腹泻、便秘、厌食、消化不良、维生素缺乏，内毒素血症，最严重的可发生伪膜性肠炎和其他二重感染。纠正或治疗菌群失调可采取多方面的措施。近年来，采用口服双歧杆菌活菌生态制剂或促进双歧杆菌生长的物质——双歧因子(如乳酮糖，双泛酰硫乙胺，泛酰硫氢乙胺，*N*－苯甲酰葡萄糖胺，*N*－乙酰基葡萄糖胺，野芝麻四糖，胡萝卜粉等)，用于治疗或预防菌群失调，获得一定的效果。人奶中含有双歧因子，即含有 *N*－乙酰葡萄糖胺的低聚糖，此为双歧杆菌合成细胞壁所必需。母乳喂养的婴儿，粪便中双歧杆菌的数量比人工营养儿高 10 倍。双歧杆菌制剂也用于婴幼儿保健。

一般认为双歧杆菌无致病性，但齿双歧杆菌也可从人龋牙中分离到。

分枝杆菌

分枝杆菌(*Mycobacterium*)是一类形态细长略弯的革兰阳性杆菌，常有分枝生长趋势。一般不易着色，经加温并延长染色时间着染后则能抵抗酸酒精的脱色，故又称抗酸杆菌(acid-fast bacterium)。分枝杆菌无荚膜、无芽胞、无鞭毛。细胞壁中含有大量脂质，此与其染色、抵抗力、致病性等有密切关系。专性需氧。营养要求特殊，大多生长缓慢。引起的疾病多呈慢性并伴有肉芽肿病变。

分枝杆菌种类多，分类较复杂(见表)。

分枝杆菌的分类

类　别	Runyon 分类	对人致病的分枝杆菌
生长缓慢类	结核杆菌	人型结核杆菌、牛型结核杆菌、非洲分枝杆菌
	非结核分枝杆菌Ⅰ群	堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、猿分枝杆菌
	非结核分枝杆菌Ⅱ群	瘰疬分枝杆菌
	非结核分枝杆菌Ⅲ群	鸟－胞内分枝杆菌、蟾分枝杆菌
生长快速类	非结核分枝杆菌Ⅳ群	偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌
人工培养不生长类	麻风杆菌	

结核杆菌　见“结核杆菌”条。

非结核分枝杆菌　非结核分枝杆菌(nontuberculosis mycobacteria)，亦称非典型分枝杆菌(atypical mycobacteria)，指人型、牛型结核杆菌和麻风杆菌以外的分枝杆菌。其中有些使人致病，引起结核样病变，近年来受到重视。

Runyon 根据菌落色素与生长速度，将非结核分枝杆菌分为四群。

Ⅰ群：为光产色菌(photochromogen)。此类细菌在有光处培养时菌落呈黄色或橘黄色。37℃中生长，生长缓慢，菌落光滑。对人致病的有堪萨斯分枝杆菌(*M. kansas*)，引起轻度肺结核样病变；海分枝杆菌(*M. marinum*)，引起四肢皮肤脓肿和游泳池肉芽肿；猿分枝杆菌(*M. simiae*)，引起肺部病变，但很少见。

Ⅱ群：为暗产色菌(scotochromogen)。在暗处培养菌落呈橘红色。37℃中生长，生长缓慢，菌落光滑。对人致病的有瘰疬分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)，引起儿童淋巴结炎。

Ⅲ群：为不产色菌（nonphotochromogen）。在有光处或暗处均不产生色素。40—42℃中生长，生长缓慢，菌落光滑。对人致病的鸟分枝杆菌（*M. avium*）、胞内分枝杆菌（*M. intracellulare*）和蟾分枝杆菌（*M. xenopi*），引起肺结核样病变。

Ⅳ群：为迅速生长菌（rapid grower）。25—45℃中生长，生长快速，培养5—7d即可出现菌落，菌落粗糙。有些产色素。对人致病的有偶发分枝杆菌（*M. fortuitum*）、龟分枝杆菌（*M. chelonei*）和溃疡分枝杆菌（*M. ulcerans*），引起皮肤病。耻垢分枝杆菌（*M. smegmatis*）不致病，常存在于外阴部，在检查粪、尿中结核杆菌时应予注意。

麻风杆菌 麻风杆菌（*Mycobacterium leprae*）是麻风病的病原菌。形态和染色性与结核杆菌类同。有的麻风杆菌断裂成颗粒状。活的细菌有荚膜，但在染色过程中被破坏。此菌是一种典型胞内菌，病人渗出物标本中可见大量抗酸杆菌存在于细胞内，胞浆呈泡沫状。这种麻风细胞的存在对诊断有重要意义。

麻风杆菌的体外人工培养迄今尚未成功。将菌注入小鼠足垫，并降低足垫温度，麻风杆菌明显生长，并能传代。注入犰狳（armadila）皮内或静脉可引起瘤型麻风，病菌播散全身。近有人感染去胸腺并经全身辐射的小鼠，也可见麻风杆菌在体内大量繁殖。

麻风的传播主要通过人与人间的直接接触。患者鼻腔分泌物、痰、汗液、乳汁、精液和阴道分泌物中均有麻风杆菌存在。人类对麻风杆菌的自然抵抗力较大，流行地区大多呈亚临床感染。

根据机体免疫状态、病理变化和临床表现，麻风分瘤型和结核样型，以及界线类和未定类四种。

（1）瘤型：患者细胞免疫缺损，病菌大量繁殖，皮肤、鼻粘膜涂片中胞内外均有大量抗酸杆菌，传染性强。麻风菌素试验阴性。体液中有众多自身抗体，与受损组织释放抗原结合的免疫复合物，沉积于皮肤、粘膜下形成红斑和结节。麻风结节是麻风的典型病灶，起于大量巨噬细胞吞噬麻风杆菌，使其胞质内形成泡沫状结构，故又称泡沫细胞或麻风细胞，多见于面部和肢体。面部结节融合成"狮面"外貌。此型若不治疗，将逐渐恶化，累及神经系统。

（2）结核样型：患者细胞免疫较强，麻风菌素试验阳性。病灶内有大量被激活的巨噬细胞，并转变为类上皮细胞和少量Langhans巨细胞，周围有淋巴细胞、粒细胞，与结核性肉芽肿相似，故称结核样型，但结节中一般无干酪样坏死。病变细胞内很少见有麻风杆菌，传染性小。病情稳定，极少转变为瘤型，亦称良性麻风。

（3）界线类：是一种过渡阶段，兼有瘤型和结核样型特点，可向两型转化。大多患者麻风菌素试验阴性。病变部位可找到含菌的麻风细胞。

（4）未定类：病灶中很少能找到麻风杆菌。麻风菌素试验大多呈阳性，多数病例最后转变为结核样型。

微生物学检查主要靠标本涂片染色显微镜检查或病理组织切片检查。麻风菌素试验对诊断无实用意义。

结核杆菌

结核杆菌（*mycobacterium tuberculosis*）属分枝杆菌属，是引起结核病的病原菌。

生物学特性 此菌菌体细长，略带弯曲。牛型比人型粗短，常聚集成团。陈旧培养物中或体内抗痨药物作用后可出现多形性，呈球形、串球状或丝状。齐－尼（Ziehl-Neelsen）染色，菌体呈红色，一般菌及细胞、渗出物等呈蓝色。用荧光染料金胺染色，在荧光显微镜下观察菌体呈橙黄色荧光。在结核性脓疡、痰等标本中有时可见到非抗酸性革兰阳性颗粒，称为莫赫（Much）颗粒。此颗粒在体内或细胞培养中能返回成典型的抗酸性杆菌。

专性需氧。营养要求较特殊，生长缓慢。最适温度为37℃。在常用的Lowenstein-Jensen培养基上孵育10—30d，形成花菜状粗糙型菌落。有毒的结核杆菌中性红试验阳性，耐热触酶试验阴性。对热力、紫外线、乙醇敏感，而耐酸及碱。

致病性 结核杆菌不产生内、外毒素，也无荚膜或侵袭性酶；其致病性可能与细菌在体内大量繁殖引起的炎症、菌体成分及其代谢产物的毒性，以及机体对菌体成分产生的免疫损伤有关。与致病性有关的菌体成分有：

（1）脂质：毒力强的人型结核杆菌脂质含量大于无毒的腐生性分枝杆菌。脂质中的毒性成分有：①磷脂能促使单核细胞增生，导致结核结节形成和干酪样坏死。②分枝菌酸（mycolic acid）是细胞壁脂质中的主要成分，与分枝杆菌的抗酸性有关。③6,6－双分枝菌酸蕈糖（trehalose-6,6-dimycolate）又称索状因子（cord factor），有毒株能产生。索状因子可破坏细胞线粒体膜，影响细胞呼吸、抑制白细胞游走和引起慢性肉芽肿；并使菌在液体培养基中生长时相互粘连，按纵轴平行排列成长索状。④蜡质D可从有毒株或卡介苗中提出，具有佐剂作用，可激发迟发型变态反应。⑤硫酸脑苷脂（sulfatides）可抑制吞噬细胞中吞噬体与溶酶体的结合，使菌在胞内长期存活；亦可与中性红结合，使有毒株菌落呈红色。

（2）蛋白质：主要有结核菌素（old tuberculin，OT），本身无毒，与蜡质D结合能诱发对OT的变态反应。

（3）聚糖：有阿拉伯半乳聚糖和阿拉伯甘露聚糖，与蜡质D等类脂结合能引起局部病灶的细胞浸润。

（4）分枝杆菌生长素：分枝杆菌生长素（my-

cobactin)是一种脂溶性铁螯合物,可将环境中的铁转运到菌体内。因其能同宿主竞争铁离子,故认为是一种毒力决定因素。

免疫性 结核杆菌能刺激机体产生抗体,但无保护作用。其抗感染免疫主要是细胞免疫。

对结核杆菌激发机体产生的免疫和变态反应间的关系,看法尚未取得一致。一种认为两者是平行的,一致的,不可分割,均是T淋巴细胞受结核杆菌抗原刺激后的结果。另一种意见认为两者可以分离,是由该菌不同抗原组分所引起。蜡质D与OT同时注入机体,可使之只产生变态反应。若用核蛋白体RNA注射,则只形成对结核杆菌的免疫力。其机制可能因不同抗原组分激活不同亚群T淋巴细胞产生两种不同免疫分子有关。一为巨噬细胞移动抑制因子,引起对OT的变态反应性炎症;另一为结核杆菌生长抑制因子,通过巨噬细胞特异地抑制细胞内结核杆菌的繁殖而获得免疫。在自然感染过程中,完整的结核杆菌可刺激并同时产生上述两种免疫因子。

结核病基本病变 ①渗出性病变:主要表现为浆液性炎或浆液纤维蛋白性炎,见于病变早期或病灶恶化时,好发于浆膜、滑膜、脑膜等。②增生性病变:表现为由类上皮细胞为主,伴有Langhans巨细胞形成的肉芽肿性病变,在类上皮细胞集团中央常出现干酪样坏死,周围常聚集大量淋巴细胞,构成典型的结核结节,是诊断结核病的特征性病变,结核即由此而得名。③变质性病变:常表现为颗粒状、无结构的彻底坏死,称干酪样坏死,可来自渗出性或增生性病变,常见机体变态反应强烈的表现。

临床表现 结核杆菌通过多途径进入机体,以通过呼吸道引起肺结核为最多。病菌首次侵入无特异性免疫机体,巨噬细胞不能抑制或杀死结核杆菌的生长繁殖,并被携带至局部淋巴结,形成原发综合征。1—2周后,机体产生以细胞免疫为主的特异性免疫。原发灶内病菌停止繁殖,肿大淋巴结逐渐缩小钙化;同时也出现变态反应,引起干酪样坏死、结核结节等病变。90%原发感染趋于纤维化、钙化,不治自愈。但在病灶内常仍有一定的结核杆菌长期潜伏,既不断刺激机体产生免疫,亦可成为以后的内源性传染源。

原发后感染亦以肺部为多见。因机体已有一定的特异性免疫,病灶限于局部。又由于宿主对结核杆菌具有变态反应,容易发生干酪样坏死,甚至液化而形成空洞。成年人大多为原发后感染,病灶局限,病程慢性。

检验 根据感染部位选择标本,如痰、尿、粪、脑脊液或胸水、腹水。直接涂片或经浓缩集菌后涂片、抗酸染色,发现典型抗酸菌,可作出初步诊断。欲提高检出的敏感性,可用金胺染色后在荧光显微镜下观察,阳性率提高10—30倍。集菌后的材料经中和后,接种于专供结核杆菌培养用的固体或液体培养基,前者培养需2—4周,后者约1周,观察菌落或取沉淀涂片镜检。标本中含菌量10^{2-3}/ml即可培养阳性,比涂片检出率高100倍。当涂片、培养均阴性但仍怀疑是结核病,尤其是肾结核时可采用动物接种法。常用豚鼠,一般4—8周内可得结果。

防治 卡介苗(BCG)接种是预防结核病的有效特异性措施。接种对象主要是儿童,1岁以内无结核病接触史者可直接接种。1岁以上先作OT试验,阴性者皮内注射0.1ml,内含卡介苗0.5—0.75mg,口服法及皮上划痕法,效果不稳定,目前大多不用。卡介苗接种后2—3月需复查OT试验,阳转表示免疫接种成功;阴性者须重种。免疫力可维持6—10年,故6年后宜复种一次。

治疗结核病一次以利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素为第一线药物,其他抗痨药物列为第二线。结核杆菌容易产生耐药性,治疗时应注意,联合用药可减少耐药性的产生。

人兽共患病细菌

人兽共患病或称人畜共患病、动物源性疾病是指人类和脊椎动物之间自然传播的疾病。人兽共患病中,绝大部分是以动物作为传染源的。这种传染源的细菌在自然界中是以动物—动物—动物或动物—昆虫—动物的形式自然传播,只有少部分以动物—人—动物或动物—人—人的形式传播。人兽共患病的发生,往往是由于人与病畜或带菌动物接触,或者是因为食用病畜肉制品或其乳制品而获感染。这类细菌的感染宿主一般很广,许多是职业病。疾病既危害牲畜,又在人类引起急性或慢性感染。引起人兽共患病的细菌种类众多,列于表1。

布鲁菌属(*Brucella*) 是一类革兰阴性的短小杆菌。牛、羊、猪等家畜对本菌属易感,引起母畜流产。人类与病畜或带菌动物接触或食用为本菌污染的肉类、乳制品后可发生感染。称为布鲁菌病。布鲁菌属有6个种:即羊布鲁菌(*Br. melitensis*)、牛布鲁菌(*Br. abortus*)、猪布鲁菌(*Br. suis*)、绵羊布鲁菌(*Br. ovis*)、木鼠布鲁菌(*Br. neotimae*)、犬布鲁菌(*Br. canis*)及20个生物型。

生物学特性 细菌在初次分离时多呈球杆状,次代培养后有的菌种可逐渐变为杆状。光滑型有荚膜、无鞭毛或芽胞。为需氧菌。牛布鲁菌和绵羊布鲁菌在初次培养时,需有5%—10% CO_2 促其生长。最适培养温度为35℃。初次分离培养时对营养要求较高。培养基中需再加入马血清、马铃薯,葡萄糖等以刺激其生长。细菌生长缓慢,在35℃下须培养3—5d才可形成菌落。在液体培养基中呈混浊生长,有菌膜。

表1 引起人兽共患病的细菌

细　菌	病　名	传　染　源	传 播 方 式
布鲁菌属	布鲁菌病	羊、牛、猪、马、犬等	接触、食人
鼠疫杆菌	鼠疫	野鼠、家鼠、旱獭等	鼠蚤叮咬,空气
炭疽杆菌	炭疽	牛、羊、马、骆驼等	接触、食人、空气
鼻疽杆菌	鼻疽	马、骡、猪、猫等	接触、食人
土拉弗朗西斯菌	土拉菌病	啮齿类动物	接触、食人、昆虫叮咬
沙门菌	沙门菌病	猪、牛、羊、马、犬、鸡、鸭等	食人、昆虫叮咬
小肠结肠炎耶氏菌	耶氏菌小肠结肠炎	猪、犬、猫、牛、马、羊、兔、鼠等	接触、食人、昆虫叮咬
弯曲菌	弯曲菌病	牛、羊、犬、猫、兔、鸡等	接触、食人
军团菌	军团菌病	牛、羊、猪	空气
李斯特菌	李斯特菌病	家畜、鱼、甲壳类、啮齿动物	食人、接触

布鲁菌属有两种抗原物质,一为M抗原,另一为A抗原。这两种抗原在各种布鲁菌中含量不同。羊布鲁菌以M抗原为主,M:A约为20:1;牛布鲁菌则以A抗原为主,A:M约为20:1;猪布鲁菌的两种抗原含量相差不多,M:A约为1:2。根据这种比例,用交叉吸收法可制成A或M单相特异免疫血清,用以鉴定布鲁菌。

布鲁菌对于CO_2的需要、硫化氢产生的多少、染料的抑制作用、血清凝集及噬菌体裂解试验结果等各不相同,可作为鉴定时的参考(表2)。

表2 布鲁菌的特性

细　菌	生物型	CO_2需要	H_2S产生	染料抑制 硫堇 1:20000	染料抑制 复红 1:50000	凝集反应 抗A血清	凝集反应 抗M血清	噬菌体裂解	常见宿主
羊布鲁菌	1	-	-	-	+	-	+	-	羊
	2	-	-	-	+	+	-	-	羊
	3	-	-	-	+	+	+	-	羊
牛布鲁菌	2	+	+	-	-	+	-	+	牛
	5	-	-	-	+	-	+	+	牛
	8	+	-	-	+	-	+	+	牛
猪布鲁菌	1	-	+	+	-	+	-	-	猪
	2	-	-	-	-	+	-	-	猪、兔
	3	-	-	+	+	+	-	-	猪
木鼠布鲁菌		-	+	-	-	+	-	-	沙漠木鼠
绵羊布鲁菌		+	-	+	+	-	-	-	公绵羊
犬布鲁菌		-	-	+	-	-	-	-	犬

布鲁菌在自然界中的抵抗力较强,在土壤中可存活24—40日,病畜脏器和分泌物中能存活4月之久,混人食物中存活2月。在羊毛上可生存1.5—4月。但此菌属对热、阳光及消毒剂敏感。60℃30min即死亡,直射日光曝晒20min死亡;3%甲醛处理后数分钟内死亡。

致病性　布鲁菌对人和哺乳动物都有高度的感染性和致病性。细菌的内毒素和侵袭性酶类与其致病性有关。布鲁菌有较强烈的内毒素,为一种磷脂蛋白,内毒素的强度以羊布鲁菌最高,其次为猪布鲁菌和牛布鲁菌。毒素除引起发热外,尚可损害网状内皮系统细胞。人被感染后病情与毒素毒性强度成正比。布鲁菌能分泌透明质酸酶,有利于细菌的扩散,使之能通过完整皮肤或粘膜进入人体。有毒力的布鲁菌有较薄的荚膜,它也与细菌的致病有关。

牛、羊、猪等家畜通常由于接触感染的动物、吃下

污染的饲料或沾染病畜的粪、尿、乳汁及皮毛而被感染。细菌可经口、呼吸道、眼结膜或破损皮肤等途径进入体内。动物在怀孕期中最为易感，这主要是因为在动物孕期中胎盘组织中产生赤藓醇(erythritol)。这种物质能促进布氏杆菌的生长，引起流产，而赤藓醇在人胎盘中不存在。此外，布鲁菌常侵入动物的淋巴结、脾脏、骨髓及乳腺内繁殖，形成慢性感染或隐性感染。细菌不断随生殖器分泌物、尿或粪排出而感染其他动物或人。

人类的布鲁菌病都来自动物。感染的主要方式是与病畜直接接触，如接羔、挤奶、剪毛等。细菌也可经皮肤、消化道、呼吸道、眼结膜等途径侵入，如吃下含有细菌的牛、羊的奶和肉或污染的水而受感染。细菌进入人体后，因细菌具有荚膜，能抵抗吞噬细胞的吞噬消化，其内毒素则能毒害吞噬细胞，因而能在细胞内增殖，并促使形成结节性肉芽肿病变。病灶中细菌可经淋巴管进人淋巴结内繁殖，然后人血，随血流散布至肝、脾、骨髓等处，主要在网状内皮细胞中生长繁殖。由于间隙的菌血症和波浪式的热症，临床上称为波浪热。

免疫性　感染布鲁菌后可形成有菌免疫。初次感染后，体内有细菌存在，对再次感染有抵抗能力。以后在发展中机体的免疫力逐渐增强，细菌不断被消灭，最终转变为无菌免疫。病后也有抗体产生，起到免疫调理作用，但是布鲁菌是一种细胞内寄生的细菌，它能够在其所寄生的细胞(如吞噬细胞)内增生而不被杀灭，故其抗感染免疫机制以细胞免疫为主，特别是活化巨噬细胞的作用。感染后尚可诱发迟缓型变态反应，表现一定的免疫损伤作用，可见在布鲁菌病中，免疫保护和免疫损伤往往是交互存在于整个疾病过程之中。

细菌检验　急性期取血，慢性期取骨髓作病原菌分离，接种于双相肝浸液培养基，在含 5%—10% CO_2 环境中 37℃培养，根据涂片镜检、单价因子血清凝集、CO_2 需要、H_2S 产生和染料抑菌试验等来确定菌型。通常作凝集试验测定血清中抗体。血清凝集效价在 1:100 以上为阳性，效价增高 4 倍以上者有诊断价值。

防治　预防的根本措施在于控制和消灭牲畜之间的流行，防止牲畜疾病传染于人及防止实验室感染。对疫区的人畜均需注射减毒活菌苗以防止疾病的流行。

鼠疫杆菌(*Versinia pestis*)　属耶尔森菌属，是鼠疫的病原菌。鼠疫原为啮齿动物的自然疫源性疾病，人与染疫动物或疫蚤接触后，感染发病，并引起疾病的流行。死亡率极高。

生物学特性　鼠疫杆菌菌体典型，为短粗杆菌，菌体两端浓染。有荚膜，无鞭毛或芽胞。抗原结构较为复杂，已知者在 20 种以上。重要的有：①F1 抗原：是鼠疫杆菌的荚膜抗原，具有高度的特异性。对实验动物和人类有良好的保护作用。其含量可作为鼠疫菌苗免疫效果的评价。②V_W 抗原：V 抗原是分子量为 90 000 的蛋白，存在于细胞浆内；W 抗原则为分子量 145 000 的脂蛋白，是荚膜的一种组分。V_W 有抗吞噬的作用。V_W 抗原中的 V 抗原加佐剂给豚鼠免疫时有保护作用，而 W 抗原单独使用时无保护作用。

致病性　鼠疫杆菌的 F1 抗原和 V_W 抗原均与其致病性有关，此外尚有：①鼠毒素：此毒素只对鼠类有强的毒性，不耐热，对甲醛敏感。主要存在细胞内，菌体裂解或自溶时才释放出来。毒素由 A 和 B 两亚单位组成。鼠毒素有良好的抗原性，能产生高效价的抗毒抗体。抗体的维持时间长，但保护作用不大。②内毒素：鼠疫杆菌内毒素毒力不强，是脂多糖，引起的病变有毛细血管损伤、实质器官细胞变性坏死、肝糖原和血糖降低、血氨和尿氨增加和极强的致热原性等。③杀菌素：是一种细菌素，与凝固酶、溶纤维蛋白及透明质酸酶一起起着细菌侵袭力的作用，有助于细菌的扩散。

鼠疫的临床表现　鼠疫先在鼠类中流行。人被已感染的鼠蚤叮咬而被感染，也可因宰杀感染动物时由破损创口传入。临床表现为三种类型：①腺鼠疫：常侵犯腹股沟或腋窝淋巴结。淋巴结肿胀、化脓，并伴有全身中毒症状、死亡率高。②败血性鼠疫：继发于腺鼠疫或肺鼠疫，细菌由局部侵入血流，发生败血症，并散布至内脏中繁殖，引起出血坏死，死亡率极高。③肺鼠疫：吸入空气中鼠疫杆菌而引起，也可由腺鼠疫或败血性鼠疫转变而成。易呈暴发性流行。

炭疽杆菌　属需氧芽胞杆菌属，能引起羊、牛、马和人类的炭疽病。

生物学特性　是致病菌中最大的细菌，(4—8μm)×(1—1.5μm)，两端平截或凹陷。在人或动物体内常单个或呈短链形式存在，而在人工培养基上则形成长链。在菌体相连处有明显的间隙，排列似竹节。本菌无鞭毛，不能运动。在体内能形成荚膜，是为有毒菌株的特征。在氧气充足、温度适宜(25—30℃)时形成芽胞，呈椭圆形，位于菌体中央，菌体不因芽胞的存在而膨大。在感染机体或未经解剖的尸体内不能形成芽胞。菌体易为一般染料着色，呈革兰阳性。在含有青霉素(0.05—0.5u/ml)的培养基上，37℃孵育 2—4h 后，菌体膨大呈球形，互相连结成串珠状，称为串珠反应。它是由于青霉素作用于细菌的细胞壁，以致菌体胀大，互相粘连成串所致。此反应为炭疽杆菌所特有，可用于与其他需氧芽胞杆菌的鉴别。

炭疽杆菌为专性需氧菌，在普通培养基上易生长。菌落粗糙、扁平、边缘不齐，边缘有盘旋的条纹，很像烫卷的头发或狮子头部。有一个或数个小尾突起，是因细菌向外伸延繁殖所致。

炭疽杆菌繁殖体的抵抗力并不强，易被理化因素

杀灭。但是芽胞的抵抗力强大,在干燥室温环境下存活数十年;动物皮毛能活数年;混入泥土中可存活数年乃至数十年。牧场一旦被炭疽杆菌污染,传染性可持续20—30年。芽胞须经煮沸10—15min,120℃高压灭菌10min,干热140℃3h才被杀死。在5%石炭酸中至少可生存5日。炭疽杆菌芽胞对碘敏感,1:2 500碘液10min即可将其杀死。过氧乙酸亦有较强的杀灭作用。

致病性　炭疽杆菌有两种抗原和三种毒素。两种抗原是:①荚膜多肽抗原:是一种半抗原,主要成分是谷氨酸多肽,存在于有毒力菌株芽膜内,有抗吞噬的作用。②菌体多糖抗原:也是半抗原,由高分子量的乙酰葡萄糖胺和半乳糖组成,存在于细菌菌体内,耐热,与毒力无关。在腐败尸体中,虽经较长时间的加热或煮沸亦不被破坏,仍可与特异性免疫血清发生沉淀反应。即阿氏(Ascoli)热沉淀试验。

三种毒素组成外毒素蛋白复合物,又称炭疽毒素。它是完全抗原,具有毒性,有高度抗吞噬活性和侵袭性。这三种毒素成分是:①水肿因子(edema factor, EF):为脂蛋白,含有少量糖类,能引起组织水肿。②保护性抗原(protective antigen, PA):是蛋白质,对热极不稳定,注射家兔或豚鼠后能产生保护性抗体。③致死因子(lethal factor, LF):为蛋白质,它是毒素导致动物或病人死亡的主要活性成分。这三种成分单独对动物均无毒性。若将EF+PA注射家兔或豚鼠皮下,能发生皮肤水肿;PA+LF混合后注射可引起肺部出血性水肿,并使动物致死;EP+PA+LF三种成分混合后注射则可出现典型的中毒症状。

炭疽病的临床表现　炭疽杆菌主要引起食草动物的传染病。牛、绵羊最为易感。动物的感染是因吃下含有细菌芽胞的饲料、饮水或地面草所致。人对炭疽杆菌的易感性仅次于牛和羊。因细菌芽胞进入破损皮肤、粘膜创口或吸入肺内,或因吃下病畜的肉而被感染。芽胞侵入人体发芽繁殖,由荚膜多肽和细菌的代谢产物引起化脓性炎症,细菌产生的外毒素,其中水肿因子造成组织胶样水肿和充血;致死因子入血,可造成中毒。细菌由淋巴管入血,散布全身或至脑膜,大量繁殖,并产生大量毒素,病情加重,乃至死亡。人类炭疽有三种临床类型:即皮肤炭疽、肺炭疽、肠炭疽。患炭疽病而痊愈者,血清中有特异性抗毒素,吞噬细胞功能增强,获得的免疫力极强,极少发生再次感染。

细菌检验　根据病型的不同可采取不同的标本(脓汁、痰液、粪便及血液)进行细菌的检验。可作涂片镜检或特异免疫荧光法检查,也可作分离培养。以菌落形态特征、动力、生化反应和动物实验进行鉴定。炭疽的血清学检验则用荧光抗体法检查荚膜抗体,用ELISA法检查保护抗体。抗体效价的上升可作为本病的诊断和病后追溯诊断。检查兽皮、革、毛或尸体组织中的多糖抗原,可用Ascoli试验。

防治　防治炭疽应着重于动物炭疽的发生,死尸应焚化或深埋,消毒污染厩舍、地面及染有细菌的物品,给家畜接种炭疽活菌苗等。对疫区毛纺及皮革工人、牧民等接种明矾沉淀的炭疽杆菌保护性抗原制成的抗原物质以预防注射,效果较好;或以由荚膜炭疽杆菌芽胞制成的疫苗和保护性抗原合并使用,预防效果更好。

鼻疽杆菌和类鼻疽杆菌　鼻疽杆菌原是马、驴和骡等单蹄动物的传染病病原菌,偶尔传染给人或其他动物。此菌为革兰阴性杆菌,两端钝圆、细长、稍弯,常有分枝,菌体着色不均,有极端染色倾向。无荚膜、芽胞或鞭毛。为需氧菌,在普通培养基上能生长。如加入4%甘油,在pH6.8—7.0条件下生长良好。甘油琼脂平板上48h培养后的菌落为乳酪色、湿润粘稠,液体培养基中形成菌膜。管底有沉淀。本菌的抵抗力一般稍耐热,加热55℃20min死亡。有特异性抗原和类鼻疽杆菌的类属抗原,能以补体结合试验加以鉴别。尚可产生内毒素。动物中的鼻疽杆菌病主要是马、骡、驴等单蹄动物接触了或吃了传染性食物,或把有感染性的尘粉吸入鼻腔而被传染。人类致病则是接触病畜,经皮肤粘膜(口、鼻、眼部)而传入体内,发生皮肤鼻疽、鼻部鼻疽和肺部鼻疽。病症急剧者1—2周内死亡,慢性病人经久不愈。病程中血液中产生凝集素和补体结合抗体,并产生变态反应。病后免疫力不长。

类鼻疽杆菌原为鼠、豚鼠等啮齿动物的病原菌。兔、猪、犬、羊及人也可自然感染。此菌为革兰阴性、两端浓染、有鞭毛的卵圆形或细长多形性短杆菌。在4%甘油培养基生长快,培养48小时菌落呈黄褐色。动物致病主要是接触野鼠或水源而被感染,也可感染兔、犬、羊、猪等。人类感染是由染菌的水、土及物品传染至皮肤、粘膜(口、鼻、眼)内,引起急性、亚急性或慢性的呼吸道感染。亦可累及全身,发生败血症和内脏脓肿。病后产生抗体,但无免疫力。

土拉弗朗西斯菌　此菌是引起土拉菌病(旧称野兔热)的病原菌,是流行于多种啮齿类动物中的自然疫源性疾病。细菌在动物之间以及人与动物之间由蚤、虱、蜱或蚊等的叮咬而传播。为短小杆菌,有高度的多形性,在动物体内可以形成荚膜。染色呈革兰阴性。细菌致病是依靠菌体内的毒素作用。以多种途径传染,如与患病动物直接接触;经昆虫媒介;误食带菌的食品或饮入污染的水等。传染力强,能透过无损伤的口腔、呼吸道或胃肠道粘膜,也能经完善的皮肤侵入。发生淋巴结肿大、肺炎、伤寒样败血症、结膜炎等症状。病程急,病愈后可得牢固的免疫力。很少再次感染、病程中血清中产生抗体,但在发病的第一周内可出现阳性皮肤变态反应。可用减毒活菌苗进行预防,免疫力5年。早期用链霉素或金霉素治疗有效。

沙门菌　参见“肠杆菌科细菌”条。

小肠结肠耶氏菌　此菌属于耶尔森菌属，为革兰阴性杆菌，无芽胞和荚膜。它是人畜共有的细菌，从犬、猫、猪等家畜中常可分离出。动物虽带有此菌但多数并无症状，但犬中有时有腹泻。猪可能是主要的传菌者。传播方式主要是通过污染的食品(乳制品等)经口传染。污染水源也可发生传染。临床表现多样化，如小肠结肠炎，末端回肠炎、胃肠炎、阑尾炎、肠系膜淋巴结炎、败血症、结节性红斑和关节炎等，其中以结肠炎最为多见。

弯曲菌　参见“弯曲菌属”条。

军团菌　参见“军团菌属”条。

李斯特菌　李斯特菌(*Listeria*)是一类较小的球杆样呈短链的革兰阳性杆菌。可呈栅栏状或V或γ字排列，有鞭毛，但运动缓慢，无芽胞或荚膜。在自然界广泛存在，活水、泥土和水源内均有此菌，许多家养或野生动物和人类体内亦有其存在。除反刍动物外，将此菌注人动物体内，多能产生单核细胞增多现象。李斯特菌属中包括产单核细胞李斯特菌(*L. monocytogenes*)、格氏李斯特菌(*L. grayi*)和墨氏李斯特菌(*L. murrayi*)三种，其中仅产单核细胞李斯特菌对人致病。本菌对成人主要引起脑膜炎，在病人脑脊液中可见有单核细胞增多。此外，亦可引起流产、死胎和子宫内感染、心内膜炎、败血症、局部脓肿、结膜炎、尿道炎等。新生儿的感染则是通过胎盘或产道，在出生后几小时内发生败血症或在数日内发生脑膜炎。本菌的致病是由多种因素所造成，包括细菌产生的溶血素、菌体表面成分等。溶血素有抗拒吞噬细胞的能力，很类似革兰阴性细菌的对氧不稳定的细胞溶解毒素。有致病作用的菌体表面成分为内毒素样物质，类似革兰阴性菌的脂多糖，也有抗吞噬和致死作用。本菌在体内被吞噬细胞吞食后，在细胞内并不被消灭，且能在其中长期生存繁殖，并随血流播散，故此细菌为一典型的细胞内寄生菌。

病人血液或脑脊液中常见有单核细胞增多。初次培养比较困难，应置于 CO_2 环境中35℃及22℃培养。

弯曲菌属与螺杆菌属

弯曲菌属(*Campylobacter*)是一类细长的螺旋状弯曲的革兰阴性菌。常呈S形，当两个菌体相连时可呈海鸥状，一端或二端有一根鞭毛，运动活泼，呈螺旋突进形运动。在陈旧培养物或不适宜条件中，菌体易变为球形，微需氧。大多数弯曲菌的最适生长环境是5% O_2、10% CO_2 和 85% N_2。DNA 的 G + C 含量为30%—38%。弯曲菌可分成5个种和若干亚种。各种、亚种的特征见表。弯曲菌主要是动物的常居菌或致病菌。对人致病的胎儿弯曲菌胎儿亚种是一种机会致病菌。细菌寄生在人和动物的肠道，当宿主呈虚弱或免疫功能受到抑制时或新生儿期，可引起败血症、心内膜炎、脑膜炎和关节炎等。空肠弯曲菌和结肠弯曲菌是婴幼儿、青年急性肠炎的常见病原菌。从动物或人类肠道还分离到若干性状与弯曲菌相类似的菌株，称为弯曲样细菌。1983年Marshell等在胃幽门粘膜活检标本中发现和分离培养到弯曲样细菌，后命名为幽门弯曲菌(*Campylobacter pylori*)。但随着研究的深人，发现其超微结构、脂肪酸组成、呼吸酶分析等方面与其他弯曲菌有明显不同。因此，1989年Good Win建议把幽门弯曲菌从弯曲菌属中划出来，成立一个新的螺杆菌属(*Helicobacter*)，幽门弯曲菌相应地改称为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)，此名称已得到普遍使用。从大量临床资料、动物模型和志愿者实验，证明幽门螺杆菌与慢性胃炎、消化性溃疡有高度相关性，抗菌治疗有一定效果。

常见的弯曲菌属的种、亚种和幽门螺杆菌的特征见下表。

空肠弯曲菌　本菌是牛、羊、狗、猫、鸡、鸭等动物肠道的正常菌群，但可引起羊的流产，又可通过食物、水、未消毒牛乳经口传给人，引起肠炎和发热。上海医科大学儿科医院报道，空肠弯曲菌肠炎占婴幼儿腹泻的11%左右，其阳性率仅次于志贺菌。一般呈散发，也可集体发病。潜伏期一般3—5d，起病急，有腹痛、腹泻，有时发热，偶有呕吐。病程1—2周，常为自限性。细菌也可通过肠粘膜，经血流导致败血症或其他脏器感染，有报道可引起脑膜炎、关节炎。已确定本菌能产生霍乱样肠毒素。对空肠弯曲菌感染的临床诊断主要根据流行病学资料(如进食不洁鸡肉)和临床症状。细菌学诊断可取粪便直接涂片，染色镜检，或悬滴观察细菌动力。可疑阳性时采用Skirrow等弯曲菌特殊选择培养基进行粪便的分离培养，再以生化试验加以鉴定，疑有败血症时，应进行血培养。培养均需在微需氧环境。抗菌治疗首选红霉素，可使症状迅速缓解，减少复发。庆大霉素、吡哌酸疗效也佳。结肠弯曲菌是猪、家禽肠道的正常菌群，经口传给人引起的肠炎症状与空肠弯曲菌相同。

幽门螺杆菌　在胃粘膜活检标本或新分离的培养物中呈轻度的S形，传代培养后易变成杆状或球形，革兰染色阴性，有鞭毛。微需氧，营养要求高，需动物血或血清。尿素酶丰富，是鉴定和区别其他弯曲菌的主要依据之一，此特性已用作胃粘膜标本幽门弯曲菌感染的快速诊断。尿素酶可能是本菌的重要致病因之一，酶分解尿素产生氨，氨可保护弯曲菌免受胃酸的损害，但对胃肠膜细胞产生损伤。已确认，幽门弯曲菌与慢性胃炎(主要指胃幽门胃窦部的B型胃炎)和消化性溃疡关系密切，上述疾病中该菌检出率为70%—100%。疾病活动时，菌量增多，细菌存在部位，相应组织中有中性粒细胞浸润。临床用铋剂(如枸橼酸铋钾

弯曲菌属的种、亚种和幽门螺杆菌的特征

种	亚种	生长条件					生化反应							其他试验			
												H_2S					
		25℃	36℃	42℃	1%甘氨酸	3.5% NaCl	氧化酶	触酶	葡萄糖氧化发酵	硝酸盐还原	亚硝酸盐还原	三糖铁基	醋酸铅纸条	马尿酸水解	萘啶酸30μg/片	头孢噻吩30μg/片	尿素酶
胎儿弯曲菌(*C. fetus*)	胎儿亚种(*C. fetus* sub sp. *fetus*)	+	+	d	+	-	+	+	-	+	-	-	d	-	R	S	-
	性病亚种(*C. fetus* sub sp. *venerealis*)	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	d	-	d	S	-
空肠弯曲菌(*C. jejuni*)		-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	S	R	-
结肠弯曲菌(*C. colis*)		-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	S	R	-
痰液弯曲菌(*C. sputorum*)	痰液亚种(*C. sputorum* sub sp. *sputorum*)	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	R	S	-
	牛亚种(*C. sputorum* sub sp. *bubulus*)	d	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	d	S	-
	粘液亚种(*C. sputorum* sub sp. *mucosalis*)	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	d	S	-
简明弯曲菌(*C. concisus*)		-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+		R		-
幽门螺杆菌(*H. pylori*)			+				+	+	-	-			+	-	R	S	+

注：+ 90%或>90%阳性， - 90%或>90%阴性， d 11%—89%阳性， S 敏感， R 耐受

等制剂)、红霉素、呋喃唑酮等药物治疗,病人症状缓解,培养阴转。

军团菌属

军团菌属(*Legionella*)是一类新被认识的革兰阴性杆菌,能引起人类军团病(Legionellosis)。本病在1976年美国费城的一次退伍军人会议时爆发流行而命名。血清学回顾调查,证明1968年美国的庞蒂亚克热(Pontiac fever)也由本菌所致。近年来在欧美等国及澳大利亚亦有流行。1983年在中国南京首次自一例肺炎患者痰中分离到本菌,以后各地又有若干报道。

军团菌属有6个种。这6个种都是从人肺组织中分离,并不同程度地可引起人的肺炎或发热。但其中以嗜肺军团菌(*L. pneumophila*)为最重要和常见,此菌又有8个血清型。此外,军团菌属还有6种称为军团菌样微生物。军团菌有鞭毛,一至数根。胞壁中支链脂肪酸是其主要组分。病理组织和临床材料中的军团菌用革兰染色法较难着染,用Dieterle镀银法或吉姆萨染色法效果佳。本菌在普通细菌培养基上不生长,只有在含L-半胱氨酸和铁离子的培养基上生长,最适pH为6.8—7.0,最适温度为36±1℃,大气中加入2.5%CO_2可促进生长。目前认为较好的培养基为含缓冲剂ACES(*N*-2-乙酰氨基-2-氨基乙磺酸)-活性炭-酵母提取物-焦磷酸铁的BCYE琼脂培养基。初次分离培养需7日。不发酵糖类。过氧化氢酶阳性,氧化酶阴性或微弱阳性。军团菌可从自然界河水中分离到,又可在人工管道水源中定居。如果供水系统处理不当或不常使用时,细菌可在水源中生长繁殖。军团菌可与管道中藻类、原虫类建立共生关系,并提高对加氯作用的抵抗力。人的感染多与污染的空气有关。嗜肺军团菌常可经蒸发冷凝的废水,通过空调系统、冷却塔排气装置产生的气溶胶经呼吸道感染人群。机体的状态与易感性密切相关,如免疫抑制的病人、慢性病患者、吸烟者等更易感。军团菌的致病物质及机理尚未明确,可能与细菌能分泌某些蛋白酶、外毒素和内毒素样物质有关。军团菌类似结核杆菌等胞内菌,被吞噬细胞吞噬后,能抑制吞噬体与溶酶体的融合,抵抗胞内杀菌物质作用,并在其中生长繁殖,最后细胞死亡,释放大量细菌。其抵抗物质可能是微荚膜之类的表面结构。军团菌尚有菌毛,对宿主细胞有粘附作用。

临床军团病有二种类型:肺炎型,即费城当时流行的退伍军人病型(Legionnaires disease);流感样型,即非肺炎的庞蒂亚克热型。肺炎型的潜伏期为2—10日,表现有肌痛、头痛、高热、寒战、干咳、胸痛、呼吸困难、谵妄、肾功能减退最后发展至呼吸衰竭,病死率大于10%。流感样型的潜伏期为1—3日,表现有肌痛、发热、寒战、头痛等,无肺炎,症状延续2—5日,可自愈,预后良好。军团菌感染后,体内可产生保护性抗体,呈现一定的免疫力,但军团菌是胞内菌,因此免疫消除主要通过细胞免疫。军团病的临床表现无特征性,因此诊断有赖于微生物学检查。病原学检查可取痰、气管抽取液、胸水、血液及死亡患者的肺组织切片,用Dieterle氏镀银法等染色镜检。但单凭镜检结果不能下结论。确诊尚需用特异荧光抗体对标本进行直接免疫荧光检查(DFA)和细菌分离培养。前者仅需数小时,敏感性与特异性均较高,后者需用BCYE等特殊培养基,置2.5%CO_2的大气中孵育,然后根据菌落、细菌形态、生化反应等鉴定。血清学检查可取病人急性期和恢复期双份血清,用间接免疫荧光法测定抗体效价,如恢复期血清抗体效价增高,≥4倍或达1:128以上,即有诊断意义。本病治疗首选抗菌药物是红霉素,利福平也有疗效,但易产生耐药性,宜与红霉素联合应用。

衣原体

衣原体(Chlamydia)是一种细胞内寄生的微生物,其生物学特性接近于细菌,如它们有和细菌相似的细胞壁结构;以二分裂方式繁殖;有较复杂的酶系统;能进行一定的代谢活动;对多种抗生素敏感等特点,因此可视其为一种属于广义范围的细菌。过去曾一度将其列入病毒范畴,但它具有类似革兰阴性细菌粘肽所组成的细胞壁,含有DNA和RNA两种类型的核酸,有独特的生活周期和二分裂的繁殖方式等生物学特性,故应把它归之于革兰阴性细菌相接近的一类微生物。

生物学性状　衣原体在细胞内繁殖,有特殊的生活周期,表现为两种基本形态:①原体:直径0.3μm,球形,有感染性。原体附着在上皮细胞上,能被吞噬。衣原体进入细胞后,宿主细胞包围于原体之外形成空泡。原体在空泡中逐渐增大,并演化成始体。②始体:较原体大,直径1μm,亦为球形。在空泡中以二分裂方式繁殖。数量增多后,可再转变成为具有感染性的原体。始体为存在于细胞内的增殖型,无感染性。由始体演化形成的原体从感染细胞内释放,再感染新的细胞,开始新的繁殖周期。

衣原体有类似细菌的内源性代谢系统,但不能合成能量代谢的中间产物(如ATP),而必须由宿主细胞供应。因而它们不能在无生命活力的人工培养基上生长,必须用活细胞培养。常用鸡胚胎卵黄囊接种法使其增殖,亦可用HeLa细胞或McCoy传代细胞作细胞培养。

衣原体有两个种:沙眼衣原体和鹦鹉热衣原体,两者的主要区别见表1。

表1 沙眼衣原体和鹦鹉热衣原体的区别

衣原体	包含体		叶酸合成	适宜培养温度(℃)	DNA G+C含量(mol%)	对磺胺类药物敏感性	主要宿主	引起人类的疾病
	形态	糖原						
沙眼衣原体	致密	+	+	35	45	+	人	眼和泌尿生殖道感染,多为局限性
鹦鹉热衣原体	疏松	−	−	37—39	41	−	鸟、哺乳动物	肺、关节、中枢神经系统、肠道、胎盘等部感染,常为全身性

致病性 衣原体引起的人类主要疾病见表2。

表2 衣原体引起的人类疾病

衣原体	血清型	所引起的疾病
沙眼衣原体	A、B、Ba、C、D、E F、G、H、I、J、K	沙眼、包含体结膜炎(成人及新生儿)、非淋病性尿道炎、宫颈炎、输卵管炎、直肠炎、附睾炎、新生儿肺炎
鹦鹉热衣原体	L-1、L-2、L-3 许多未经鉴定者	性病淋巴肉芽肿 鹦鹉热

沙眼衣原体通过直接接触在人与人之间传播而引起沙眼、包含体结膜炎或性病淋巴肉芽肿,亦可间接地通过污染的手指或毛巾,由泌尿生殖道传播至眼,或由眼传至泌尿生殖道。新生儿通过有感染的产道时,其眼部亦可被感染。鹦鹉热衣原体则通过感染的鸟类或哺乳动物而传染至人。一般由呼吸道途径传染,引起人类的肺炎或动物的流产。

沙眼由A、B、Ba、C等血清型沙眼衣原体所引起,衣原体侵入结膜和角膜浅表层上皮细胞中增殖,在胞质内形成原体和始体、呈散在型、帽型、桑椹型或填塞型的包含体。病变广泛,不仅在上皮下有弥漫性细胞浸润和滤泡形成,睑板组织亦可发生病变。由于慢性感染而产生瘢痕,引起睑板内翻、倒睫,导致角膜混浊、血管翳形成等,乃至失明。

包含体结膜炎由D—K血清型沙眼衣原体引起,眼部感染主要侵犯下眼睑,形成滤泡,有大量渗出液形成,但不出现血管翳,亦无结膜瘢痕。一般数周至数月内痊愈,无后遗症。在新生儿中引起急性化脓性结膜炎(脓漏眼)。也可引起男性的尿道炎、女性中的宫颈炎、输卵管炎及盆腔炎等。

性病淋巴肉芽肿由L-1、L-2、L-3血清型沙眼衣原体引起。通过两性接触而传染,衣原体侵入外阴部,首先形成小溃疡,可自愈,但衣原体转而侵入腹股沟淋巴结,发生化脓性淋巴结炎和慢性肉芽肿溃疡。病变可扩展播散,在女性中可累及腹膜、肛门、直肠等处。此外,有的病例中尚可发生多发性淋巴结肿大、关节炎或偶见脑膜炎感染。

鹦鹉热由鹦鹉热衣原体所引起,原为野生鸟类或家禽的一种自然感染,衣原体从病鸟传给人,使人发生肺炎。多由呼吸道途径传染,急骤发病,有寒战、发热、胸痛、咳嗽等症状和肺炎体征,白细胞显著减少。

实验室诊断 多数由衣原体引起的疾病可以根据临床表现上的特点来诊断,一般不须作实验室检查。对于早期或轻症病例常不易诊断,故须有实验室检查以辅助确定。在沙眼的急性期可由眼结膜穹窿部及眼睑结膜作刮片,吉姆萨染色后镜检。检查上皮细胞胞质中特殊的包含体。沙眼衣原体所形成的包含体基质中含有糖原,经碘液染色后呈棕褐色,而鹦鹉热衣原体的包含体中不含糖原,故不易为碘液染上。藉此可以鉴别这两种衣原体。用直接免疫荧光法则可鉴别不同的衣原体或不同的血清型,特异性较高。感染组织匀浆或渗出液可接种至鸡胚胎卵黄囊或传代细胞中进行培养,从而分离衣原体,然后以免疫学方法鉴定。

感染者的血清或泪水可用补体结合试验或间接免疫荧光法测出抗衣原体抗体存在。但是,即使测出抗沙眼衣原体的IgM型抗体,对于生殖道衣原体的感染亦无诊断意义,因在非衣原体感染病人中亦可测出相似的抗体。

防治 对于沙眼的预防,曾试用减毒疫苗或亚单位疫苗,但效果尚未肯定。四环素及红霉素是治疗人类衣原体感染常用的抗生素,青霉素的治疗效果不佳。在沙眼的治疗上,红霉素、利福平、氯霉素、四环素或磺胺类药物均可应用。有倒睫者则须以外科手术矫正。对于包含体结膜炎病人,一般不需要治疗,因其可自愈且症状轻微。四环素和磺胺类药物对性病淋巴肉芽肿的治疗有效。鹦鹉热的预防主要是防止与病鸟接触。应用四环素族抗生素治疗可收到良好效果。

支原体

支原体(mycoplasma)是一类能营独立生活,能在活细胞外生长繁殖的最小、最简单的原核生物。其结构比细菌简单,无细胞壁,故有高度的多形性。最小者约

0.2μm，能通过细菌不能通过的滤菌器，生长时需要胆固醇或其他固醇。最初是在患传染性胸膜肺炎病牛体内所分离出来的一种类似病毒的微生物(因其能通过滤菌器)，当时称为胸膜肺炎微生物(PPO)。后来在人类、家畜、家禽、实验动物以及土壤、污水、植物中均发现有此类微生物存在，且并不引起胸膜肺炎，故称之为类胸膜肺炎微生物(pleuropneumonia like organism)，以后又把这类微生物归之于软皮体纲(Mollcuites)，下属支原体科(Mycolpasmataceae)，其中支原体属(*Mycoplasma*)和脲原体属(*Ureaplasma*)与人类感染有关。

生物学性状 支原体的形态多变，基本形态为球形和丝形，丝形体长短不一，最小球形颗粒直径125—250nm，大者可达2—3μm，丝形体可从数个微米(μm)乃至150μm。此外尚有环状、星状、螺旋状等不规则形状。不同型别、同株在不同条件下，或同株相同条件下的不同生长时期中，形态都可能有变化。呈现多形性的原因与其缺乏细胞壁和繁殖方式的多样化有关。支原体以革兰染色为阴性，但不易着色。常用吉姆萨染色，呈淡紫色。DNA的G+C含量为23+41mol%。

支原体的繁殖方式除二分裂外，还可以通过球形形态延伸、分节断裂、出芽或分枝等方式繁殖。繁殖时胞质的分裂往往落后于基因组的复制，故可形成具有多核的丝状体。支原体可在人工培养基上生长繁殖，营养要求高于一般细菌。繁殖速度较细菌慢，约3—4小时繁殖一次，初次分离需1周以上时间才能观察出其生长。在固体培养基上生长的菌落很小，须放大10倍后才可看出。多数菌株呈现特殊的“油煎蛋”形菌落，为圆形，分中央与边缘两部分，中央部长入培养基中，透光度差，色较深。但有的菌株在初次培养时无此典型菌落，也有菌落表面光滑者。有些菌株的支原体尚可在鸡胚胎中生长。细胞培养中亦可见有支原体的生长，为制备病毒的细胞培养疫苗工作带来了很大的困难。

人类各型支原体的主要生物学性状见下表。

人类支原体生物学性状

支原体	发酵		水解		四氮唑还原		血细胞吸附	溶血	致病性
	葡萄糖	甘露糖	尿素	精氨酸	需氧	厌氧			
肺炎支原体	+	+	−	−	+	+	+	β型	原发性非典型性肺炎
发酵支原体	+	−	−	+	−	+	−	−	…
唾液支原体	−	−	−	+	−	弱	−	−	…
人型支原体	−	−	−	+	−	−	−	α型	可能对泌尿生殖道有致病性(女性)
口腔支原体	−	−	−	+	−	−	−	α型(Ⅲ型，豚鼠)	…
颊支原体	−	−	−	+	−	+	−	−	…
脲溶脲原体(T株支原体)	−	−	+	−	−	−	+	−	尿道炎及输卵管炎

… 致病性不明

致病性 病原性支原体常定居于呼吸道、泌尿生殖道粘膜，对胸膜、腹膜、滑膜的间质细胞以及中枢神经系统的亲和性强。在动物中可引起牛传染性胸膜炎、羊缺乳症、猪肺炎、大鼠关节炎、小鼠滚动病等。人类支原体中，已肯定有致病作用者有肺炎支原体和脲溶脲原体，引起两种类型的疾病。

支原体肺炎亦即非典型性肺炎，病原体为肺炎支原体。肺炎支原体除具有支原体的一般特性外，尚可吸附于多种红细胞和哺乳动物细胞，特别是气管的上皮细胞。细胞的受体可能是具有神经氨酸残基末端的糖蛋白，如用神经氨酸酶处理细胞，受体被破坏，使吸附现象不再发生。肺炎支原体尚能产生H_2O_2，使多种红细胞呈现β型溶血。据推测肺炎支原体可通过类似的机理破坏气管上皮细胞。

非淋病性尿道炎除可由沙眼衣原体所引起外，也可发生于脲溶脲原体的感染。脲溶脲原体亦称为支原体的T株(或微小株)。形成的菌落极小，约为10—20μm，含有尿素酶，能水解尿素形成氨和CO_2，故名脲原体。多为正常寄居菌，但亦可侵人其他部位引起感染。除引起尿道炎外，也可引起盆腔感染、输卵管炎等，但其致病作用目前尚未被公认。

实验室诊断 肺炎支原体感染后，血清中可检出补体结合抗体、抑菌抗体及依赖补体的溶菌抗体。感染后产生的分泌型IgA抗体在抗支原体免疫中有重要作用。此外，肺炎支原体感染后，病人血清中尚可诱发两种非特异性凝集素：①冷凝集素，能在0—4℃下凝集人的O型红细胞。有人认为它是一种自身抗体，可能是由于支原体作用于多数人红细胞所具有的Ⅰ型血型抗原，使其变性后产生的一种自身免疫反应的结果。②Mg链球菌凝集素，病人血清与Mg株链球菌发生凝

集。一般认为这是肺炎支原体与 Mg 株链球菌有共同抗原之故。这两种凝集反应在肺炎支原体感染病人中的阳性率约为 50%。

疑为非典型性肺炎的病人可采取喉拭子或痰标本进行检查。标本接种于固体培养基，分别在 37℃有氧及厌氧条件下培养，观察生长菌落特征。鉴定则主要靠血清学试验，如荧光抗体法，特异性抗体的抑菌法等。对病人的血清学诊断，则可采用冷凝集和 Mg 链球菌凝集，但特异性和敏感性均不够高。还可以用间接血凝和补体结合试验作检查，用加热或不加热的支原体悬液，或氯仿提取的支原体糖脂半抗原作为抗原，如能发现有抗体效价增长 4 倍以上时，即有诊断意义。

防治 肺炎支原体对红霉素及多数四环素族抗生素敏感，能迅速减轻临床症状，但病人在症状消退后很长时间内，仍能在咽喉部分离出病原体，成为传染源。支原体的死疫苗和灭活疫苗均在试制中，初步报告有一定的预防效果，以减毒活苗鼻内接种者效果较好。

立克次体

立克次体(Rickettsia)是一类较细菌为小，须在活细胞内寄生生长的短小杆状或球杆状的原核生物。它们天然寄生在一些节肢动物(虱、蚤、蜱、螨等)体内，以其作为媒介而传播，是引起斑疹伤寒、斑点热、恙虫病等传染病的病原体。过去曾认为它是介乎病毒和细菌之间的一类微生物，目前则多认为它属于细菌。立克次体的命名是为纪念因研究斑疹伤寒受到感染而牺牲的美国医生 Ricketts 而作出的。

生物学性状 立克次体形态似小杆菌，大小为 0.3—0.7μm，但具有程度不等的多形性，呈球形、长杆形、丝状等不同形态。有多层结构的细胞壁，含有 DNA 和 RNA 两种类型的核酸，以二分裂方式繁殖。虽其繁殖需要在活细胞内进行，但其生物学性状比较近似细菌，而不同于病毒。用革兰染色法难以着色，常用吉姆萨法、Macchiavello 法或 Gimenez 法染色，可将其染成鲜红色，易于观察。也可用免疫荧光法作组织中立克次体的染色。各种立克次体在细胞中繁殖的部位有所不同，斑疹伤寒立克次体多在胞质内发现；斑点热立克次体可在胞质和核内同时存在。

立克次体为活细胞内寄生生长的微生物，须在活细胞的胞质内繁殖。因其酶系统尚不完整，虽能进行三羧酸循环中的部分代谢活动，但须由宿主细胞中取得辅酶 A、NAD^+ 及代谢所需的能量，虽它们也能自主合成嘧啶核苷酸，但合成量过少，远不能满足其合成核酸及生命活动的需要，故仍须依赖宿主细胞供给，才能生长繁殖。

病原性立克次体分为三个属：立克次体属(*Rickettsia*)、柯克斯体属(*Coxiella*)和罗卡利马体属(*Rochalimaea*)。立克次体属包括三个组：斑疹伤寒组、斑点热组和恙虫病组。

表 1 立克次体属各组的生物学性状

立克次体	细胞内定位		生长最适	DNA	对实验动物致病性		血清型	血清型活性			外斐反应		
	胞质内	核内	温度℃(鸡胎中)	C+C 含量 mol%	豚鼠(雄性)	小鼠		组特异抗原	种特异抗原	型特异抗原	OX_{19}	OX_2	OX_k
斑疹伤寒组	+	-	35	29	+++	+—++	1	+	+	-	+	+	-
斑点热组	+	+	32—34	32—33	+++	+—+++	1—4	+	+	-	+/-	+	-
恙虫病组	+	-	35	?	+—++	+++	>8	-	+	+	-	-	+

致病性 立克次体借助吸血节肢动物为媒介传染给人。它们能在媒介动物的肠上皮细胞中大量繁殖，导致细胞破裂，立克次体随粪便排出。当虱、蚤、恙、螨等叮咬人时，带有立克次体的粪便污染皮肤小创口而感染人。有的立克次体在蜱或螨体内可长期繁殖，并且分布至全身许多组织中，而且还可经卵传代，因而起传播媒介和贮存宿主的双重作用。由蜱传播的斑点热组立克次体疾病，因可通过唾液或粪便等排出病原体，可能有多种途径引起传染。在自然界寇热立克次体除在蜱和小动物之间循环外，人因吸入病畜排泄物污染的尘埃或动物分娩时所散放的病原体气溶胶而被传染。立克次体所引起疾病特点列于表 2。

立克次体由皮肤或呼吸道侵入而引起感染，在感染的潜伏期，局部繁殖并产生特殊的原发性病变，或在皮肤上形成焦痂(溃疡，周围红晕；上盖黑色痂皮)。以后立克次体通过血流而播散，常侵入小血管内皮细胞中繁殖，引起细胞增生、肿胀、坏死、微循环障碍和血栓形成，并引起血管周围的炎症浸润。临床上所见的皮疹即系由于立克次体感染所引起的真皮内小血管炎所致。但此种感染并非仅局限于某一脏器，而是发生弥漫性血管病变，涉及多种脏器的疾病，累及皮肤、中枢神经系统、骨骼肌、心肌、肝、肺及肾等，从而表现相应的临床症状。

表2　立克次体病的特点

疾　病	病　原　体	地区分布	媒介昆虫	储存宿主（除外昆虫）	皮疹位置	焦痂
斑疹伤寒组						
流行性斑疹伤寒	普氏立克次体（*R. prowazeki*）	世界各地	人虱	人	躯干、四肢	-
地方性斑疹伤寒	莫氏立克次体（*R. mooseri*）	世界各地	鼠蚤	鼠	躯干、四肢	-
斑点热组						
洛矶山斑点热	立氏立克次体（*R. rickettsi*）	西半球	蜱	野鼠、狗	四肢、躯干	±
北亚蜱斑疹伤寒	西伯利亚立克次体（*R. sibirica*）	西伯利亚、蒙古	蜱	野鼠、鸟	躯干、四肢、面部	+
纽扣热	康纳立克次体（*R. conori*）	地中海沿岸、非洲	蜱	野鼠、狗	躯干、四肢、面部	+
澳大利亚蜱斑疹伤寒	澳大利亚立克次体（*R. australis*）	澳大利亚	蜱	野鼠、袋鼠	躯干、四肢、面部	+
立克次体痘	小蛛立克次体（*R. akari*）	美国东北、前苏联、非洲	蜱、革螨	家鼠	躯干、四肢、面部	+
恙虫病组						
恙虫病	恙虫病立克次体（*R. tsutsugamushi*）	亚洲、澳洲、南太平洋地区	沙螨	野鼠、鸟	躯干、四肢	+
战壕热	战壕热立克次体（*R. quintana*）	欧洲、中东、北非、北美	虱	人	躯干	-
寇(Q)热	贝纳立克次体（*R. burneti*）	世界各地	蜱	牛、羊	无皮疹	-

流行性斑疹伤寒　由普氏立克次体所引起，主要通过人虱为传染媒介（包括体虱和头虱）在人群中传播。当虱叮咬人体后，在搔痒时将虱粪中的立克次体抓人皮肤破损处而被感染。有时也可通过含干燥虱粪尘埃，经空气侵入眼结膜及呼吸道粘膜而感染。地方性斑疹伤寒则由莫氏立克次体引起。这种立克次体天然寄生于鼠体内，借助鼠蚤或鼠虱在鼠群间传播。鼠蚤可以把立克次体传给人而引起人的感染，故亦称为鼠型斑疹伤寒。若此时人群中有人虱寄生，可通过人虱为媒介，在人群中传播。

恙虫病　病原体为恙虫病立克次体，引起恙虫病的立克次体只有一个种，但株间抗原性差异较大。现已证实分子量为56 000的蛋白可能与其致病性有关。恙虫病通过沙螨传播。恙虫病立克次体天然寄居螨体内，并可经卵传给子代。在流行区，螨叮咬鼠使病原体在鼠群间传播。沙螨的幼虫一生中吸血一次才能发育成幼虫。幼虫和成虫均营自由生活，不寄生于哺乳动物，所以由感染鼠类获得螨的幼虫在当代无传播机会。立克次体经卵传至下一代幼虫，使其叮咬人或其他动物，即随涎液传人体内。螨类多生活于丛林边缘和河流杂草丛生处，人若进人带有立克次体的螨类孳生地区，就有受感染的可能，所以恙虫病亦称为丛林热。

寇热　病原体为贝纳立克次体。此立克次体易发生由Ⅰ相转变为Ⅱ相的相变异。相变异实质上是立克次体的脂多糖发生改变，从而导致毒力、抗原性和细胞表面理化性质上的变化。贝纳立克次体对干燥的抵抗力强，在体外能长期存活。人通过呼吸道途径而被感染。此立克次体也能在怀孕动物的胎盘中生长，分娩后立克次体污染土壤，且土壤被污染为期甚长（数月至一年），故由于吸人污染尘土而被感染的可能性甚大，所以寇热多发于接触家畜或动物制品者之中，如屠宰场或制革工业。由呼吸道感染者常有肺部病变。

实验室检查 立克次体疾病的临床表现特殊,根据发热、皮疹等症状及有与媒介昆虫接触史,一般可初步诊断此类疾病。但因病型多,临床表现多样化,故实验室检查在进一步明确诊断上仍必需。进行立克次体的分离培养时,可将标本(血液、血块或其他组织悬液)腹腔接种至易感动物,除恙虫病立克次体和小蛛立克次体用小白鼠分离外,其他均用雄性豚鼠作分离培养。接种后观察发病情况,如有体温上升且超过40℃或有阴囊红肿现象,表明可能有立克次体感染,须作进一步鉴定,将分离的毒种适应于鸡胚胎或细胞培养,后以免疫荧光法鉴定。

大部分立克次体和变形杆菌X株有类似的菌体抗原,为一种耐热耐碱的多糖物质,故两者之间能发生交叉凝集反应即外-斐反应(Weil-Felix reaction)。测出这类抗体存在或有抗体上升现象有助于疾病的诊断。一般血清滴度超过1:160时可判定为阳性反应,如在病程中有滴度增高则更有诊断意义。由于外-斐反应的非特异性性质,故尚须以特异性血清学试验进行确诊,如用补体结合试验检查病人急性和恢复期血清标本,抗体滴度如有4倍以上的增高,则有较为确切的诊断意义。补体抗体能维持数年,亦可用作流行病学追溯诊断。以酶联免疫吸附试验(ELISA)或免疫荧光法来检查立克次体的抗体,敏感性和特异性均较好。

防治 立克次体病的控制应在多方面进行。灭鼠、灭虱、灭蚤、灭螨等以及改进环境和个人卫生在消灭疾病的流行上极为重要。在特异性预防上,用于预防接种的疫苗有灭活疫苗和活疫苗两种,我国目前生产使用斑疹伤寒鼠肺灭活疫苗,接种后产生免疫力的有效期至少一年。

螺旋体

螺旋体(spirochaeta)是一类细长、柔软、弯曲呈螺旋状,运动活泼的微生物,多数比细菌大,具有细菌的基本结构,如有细胞壁,内有壁酸和脂多糖;含有RNA和DNA两种核酸(比率2:1);以二分裂方式繁殖;对抗生素敏感。根据这些性质应将其置于细菌范畴为宜。螺旋体没有鞭毛,其体态柔软,由于菌体胞浆膜外绕以轴丝,轴丝的伸缩而使其作弯曲波动、旋转和前后位移等运动。

根据螺旋体螺旋的数目、大小和规则程度以及两螺旋间的距离可将螺旋体分为五个属,即大螺旋体属(*Spirochaeta*)、冠状螺旋体属(*Cristispira*)、疏螺旋体属(*Borrelia*)、密螺旋体属(*Treponema*)和钩端螺旋体属(*Leptospira*)。对人类有致病性的螺旋体主要有三属:钩端螺旋体属、密螺旋体属和疏螺旋体属。

钩端螺旋体

生物学特性 钩端螺旋体(简称钩体)有致密而规则的螺旋,菌体一端或两端弯曲成钩状,常屈曲呈C、S状。它为圆柱状结构,自外向内为外膜、胞壁、胞膜和胞浆。在胞膜和胞壁之间有两根轴丝组成的中轴,轴丝的末端以圆盘或结节嵌于圆柱体的末梢,钩体是以整个圆柱形菌体缠绕中轴而成。在胞质中有核质、核糖体及中介体存在。DNA的G+C含量为35.3—41.0mol%。钩体有多种运动方式,因其所处的环境不同而有不同的运动方式,在液体培养基中,可见钩体呈旋转或沿长轴摆动运动,前后移动而无一定的方向。若在半固体培养基或血液及组织液中,则可见蜿蜒状迂回运动或呈"钻孔"状运动。

对钩体的染色较为困难,可用镀银法染色,钩体被染成棕色,菌体变粗,易于观察。然而常用于检查钩体形态的方法为暗视野显微镜检查活的钩体,在黑暗的视野下,可以看到钩体如一串发亮的珠子,运动活泼。

钩体是致病性螺旋体中唯一可用人工培养者,其营养要求不高,生长时仅需要长链脂肪酸、维生素B_1及B_2等。在pH7.4的培养基在30℃下培养时,平均约12小时繁殖一代。生长时须有氧气存在。常用的液体培养基为Korthof培养基,含有7%—10%无菌灭活兔血清、磷酸缓冲液、蛋白胨,pH7.4。接种后生长较慢,1—2周才大量繁殖,此时液体培养基中呈半透明如云雾状的混浊。

钩体有表面抗原和内部抗原,前者存在于钩体表面,为蛋白质多糖复合物,具有型的特异性,为钩体分型的依据。后者位于钩体内部,为类脂多糖复合物,凡属钩体者均有此抗原,可根据此抗原对钩体进行分解。按照内部抗原可将钩体分为20个血清群,各血清群内又可根据表面抗原而分为若干血清型。据报告全世界已发现有167个血清型,且新的血清型仍在不断地被发现。中国已证实有16个血清群,49个血清型(表1)。

致病性 钩体是一种人畜共患钩体病的病原体,它可引起野生动物、鼠类和家畜(猪、犬、牛等)的感染,称为自然疫源性疾病。钩体在这些动物的肾小管中长期繁殖,从尿中排出。带菌的尿污染水源、稻田、沟渠、坑道、矿井等处。当夏秋之际,气温合适(25—30℃),五谷成熟,鼠类等动物觅食频繁,田野被钩体污染严重。若因收割粮食、渔场作业、涉水行军或坑道作业中接触污染水源,钩体可通过破损皮肤或粘膜进入人体,导致钩体病的发生。故钩体病的发生常与工种有关,如农民、矿工、军人等,并有一定的季节性,多流行于水稻成熟、多雨、田间鼠类活动频繁的夏秋之际。

钩体侵入人体后进入血流,引起败血症,然后侵入各脏器和组织中,如肾、肝、脾、脑膜、眼结合膜等处,并引起病变。临床上表现为高热、头痛、全身酸痛、腓肠肌痛、眼结合膜充血、淋巴结肿大等全身急性感染症状。根据所感染钩体的菌型、毒力和数量的不同,以及

表1　中国钩端螺旋体标准菌株

血清群	血清型	代表株			
		株名	分离时间(年)	分离地点	宿主
黄疸出血群 (*L. icterohemorrhagiae*)	沃尔登型 (*L. weidum*)	赖	1958	四川	病人
爪哇群 (*L. javanica*)	爪哇型 (*L. javanica*)	M10	1959	云南	黄胸鼠
犬群 (*L. canicola*)	犬型 (*L. canicola*)	林	1958	广东	病人
拜伦群 (*L. ballum*)	拜伦型 (*L. ballum*)	灰鼠	1964	四川	小鼠
致热群 (*L. pyrogenes*)	致热型 (*L. pyrogenes*)	④	1955	广东	
秋季热群 (*L. autumnalis*)	秋季热亚型 (*L. autumnalis*)	临4	1956	浙江	病人
澳洲群 (*L. australis*)	澳洲型 (*L. australis*)	65—9		福建	
波摩那群 (*L. pomona*)	波摩那型 (*L. pomona*)	罗	1958	福建	
流感伤寒群 (*L. grippotyphosa*)	流感伤寒型 (*L. grippotyphosa*)	临6	1956	浙江	病人
七日热群 (*L. hebdomadis*)	七日热型 (*L. hebdomadis*)	56069		四川	
七日热群 (*L. hebdomadis*)	裘利斯型 (*L. julis*)	A23	1962	云南	病人
巴达维亚群 (*L. bataviae*)	巴叶赞型 (*L. paidjan*)	L37	1958	广西	病人
猪群 (*L. hyos*)	猪型 (*L. hyos*)	65—52	1964	安徽	刺猬
曼霍群 (*L. manhos*)	曼霍乙型 (*L. manhos*)	L105	1964	云南	病人

机体免疫功能的差异，病程的发展和临床表现的轻重程度变化甚大。临床上表现多种钩体病：①黄疸出血型：由于钩体的毒性物质引起广泛毛细血管病变而发生出血现象，黄疸则是由于肝细胞受损的结果。此型钩体病亦称 Weil 病。②流感伤寒型：症状如流行性感冒，一般较轻，内脏受损少。③肺出血型：发生出血性肺炎，病情凶险，死亡率高。此外尚有脑膜脑炎型、肾功能衰竭型等，表现相应脏器损害的症状。

免疫性　患病人体可获对同型钩体的体液免疫力，且能持续数年之久。特异性抗体在有补体存在情况下能溶解或杀灭钩体。抗体的作用大致有两种：一是发生凝集反应，使钩体凝聚成团；二是活化补体溶解钩体。这两种作用常同时或相继发生，称为凝集溶解反应。此反应有调理促进吞噬细胞的作用，所以有免疫防卫的功能。但是抗体的作用表现出明显的型特异性，即对同型有效，而对异型无效，所以仍有被异型钩体再感染的可能性。钩体能在肾小管内长期存在而不被杀灭的原因，可能与在此部位中抗体的杀灭功效不强有关。

微生物学检查　钩体病的临床表现多样，病型多，易与许多急性传染病混淆，仅根据临床表现和一般临床实验室检查难以确诊，故微生物学检查对其病因诊断尤为重要。此外，对其进行流行病学调查，也须进行微生物学检查。在发病1周内可采取血液，2周后取尿液，有脑膜炎症状者取脑脊液进行钩体的检查。检查方法有用暗视野显微镜直接镜检法，检查活的钩体，但敏感性不高。亦可将病人血液或尿液接种于培养基中，在25—30℃孵育2—4周以观察钩体的生长，再用血清学方法鉴定其群或型。将检材注人体重150g左右豚鼠腹腔的动物试验，是分离钩体的一种敏感方法。发病1周时即可采血检查血中抗体。所用的方法有补体结合试验和凝集溶解试验，前者有属的特异性，表明为现症或延期(半年)感染；后者则有表现型的特异性，表明为现症或既往感染。

防治 对本病的控制主要是消灭传染源、切断传播途径和增强机体的抗钩体免疫力几个主要环节。作好灭鼠、加强家畜管理、保护水源、水源消毒、排除坑道积水等项工作。对流行区群众及易感的外来人员和进行钩体传染有关的工种人员均须进行疫苗的预防接种。目前应用甲醛灭活的多价死菌苗，因钩体型别众多，不同型别之间的交叉免疫力不强，故菌苗中应包含有当地流行的主要血清型的钩体。

密螺旋体 致病性密螺旋体有三种：①苍白密螺旋体（*Treponema pallidum*）引起人类的梅毒。②细弱密螺旋体（*Treponema pertenue*）和③平他热密螺旋体（*Treponema carateum*），为雅司病（yaws）和平他热（pinta）的病原体。这三种密螺旋体病的特征见表2。

表2 密螺旋体的特征

疾病	病原体	流行病学			疾病特点					
		流行地区	年龄	传染方式	潜伏期	感染性	受损组织	破坏性病变	肉芽肿	梅毒瘤
梅毒	*T. pallium*	全世界	成人	性接触	10~90d	强	全身所有组织			
雅司病	*T. pertenue*	热带和亚热带	儿童	皮肤传染	14~28d	中等	皮肤、骨骼、	+	+	+
							软组织	+	+	+
平他热	*T. carateum*	中美、南美	儿童、青年	皮肤传染	2~6月	弱	粘膜、皮肤、	-	-	-
							肌肉、骨骼			

生物学特性 苍白螺旋体的螺旋致密、规则、两端尖直。运动活泼，有三种不同的运动方式：①绕纵轴的旋转运动。②前后移动运动。③弯曲运动，形成续发性波动。这些运动都可以在暗视野显微镜下观察到。一般用于细菌染色的染液均不易使其染色，但可用吉姆萨染色法染色，可染成红色。血液和组织中的苍白密螺旋体可用镀银法染色，病人组织渗出液中检查螺旋体则常用暗视野显微镜观察。

苍白密螺旋体尚难以用人工培养基培养。在家兔睾丸组织培养中传代后失去毒力（Reiter株），后者可在含有氨基酸、维生素、血清白蛋白的复合培养基内在厌氧条件下培养，生长繁殖。有人用棉尾兔上皮细胞的细胞培养在含1.5% O_2 条件下进行培养，证实螺旋体在此细胞中有数量增加（达49倍以上），培养9—12日时螺旋体数可达 2×10^8 个，且同时伴有螺旋体DNA的增高。

现已证明，苍白密螺旋体为一微需氧性的娇嫩微生物，pH值（7.2—7.4）、温度（20—37℃）及耐氧范围均甚狭窄，极易为微热、冷、干燥、渗透压改变和多数消毒剂的作用而被灭活。它离开人体后很快死亡。青霉素、四环素、红霉素、庆大霉素等对其皆有强大的杀灭作用，砷、汞、铋、碘等药物可消除其活力。

致病性 梅毒主要通过直接接触传播，一般是由性交接触，螺旋体穿透皮肤或粘膜上极小破损处侵入，在外生殖器部形成局部的特殊溃疡，称为硬性下疳。多在接触后1—4周内出现，下疳病灶中有大量的螺旋体存在，易于用暗视野显微镜检出。不过这时螺旋体已转入局部淋巴结，使之肿大、变硬，是为初期梅毒。经数周后，下疳自愈，但螺旋体通过血流遍布全身，引起全身广泛病变，为二期梅毒。此时全身皮肤和粘膜上有梅毒皮疹，全身淋巴结肿大，有时侵入骨骼、关节或中枢神经系统。在二期梅毒病变中亦可检出螺旋体。由于在二期病毒时体内产生抗梅毒的抗体，病变能自行消退。约有1/4病例进入潜伏隐性感染阶段，其中约有半数病例可再次激活而成为三期（晚期）梅毒。三期梅毒的特点为梅毒瘤的形成，为具有广泛坏死的肉芽肿病变，病变中含有许多淋巴细胞、浆细胞及较少的上皮样细胞，郎罕细胞，主要侵犯心血管系统和神经系统。

如孕妇患初期或二期梅毒，螺旋体可在孕期的15—18周时通过胎盘而染及胎儿，使胎儿多种脏器和组织受损，形成先天性梅毒。

梅毒病人血清中可发现有两种不同性质的抗体：①特异性制动抗体。当有补体存在时，在厌氧条件下对活的螺旋体能抑制其运动，并能将其杀死或溶解。②反应素抗体。这种抗体能和生物组织中的类脂发生非特异性反应，本身并无保护作用，仅可作为梅毒血清学诊断的基础。这两种抗体并不决定梅毒发生后的免疫力大小，这种免疫力大小可能与感染后的细胞免疫应答有关。

微生物学诊断 虽然梅毒的临床表现特殊，但因病况变化多端，迁延时间长，在隐性感染阶段，并不表现任何症状，所以微生物学的检查是很必要的。对于初期梅毒患者下疳部或二期梅毒粘膜梅毒疹病灶渗出液或局部淋巴结抽出液等标本，可用暗视野显微镜法检查梅毒螺旋体。

血清学试验在梅毒的诊断上甚为重要。有非螺旋体抗原试验和螺旋体抗原试验两类。前者所用的抗原不是螺旋体，而是正常牛心肌类脂作为抗原。抗原成分为双磷脂酰甘油，称为心磷脂（cardiolipin）。所检测

的抗体为反应素。可用沉淀试验(康氏试验)或补体结合试验(华氏试验)。WHO推荐使用的VDRL法(Veneral Disease Research Lab.)为一简易玻片沉淀试验方法,较为适用。螺旋体抗原试验中所用的抗原为螺旋体,检测病人血清中抗螺旋体的特异性抗体。目前使用者有荧光密螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)和螺旋体制动试验(TPI),因这些试验的特异性较高,可用作梅毒的血清学确诊试验。

防治 早期诊断和早期治疗是对防治梅毒的基本原则。曾用砷、铋剂治疗,现多用青霉素治疗,效果好。

疏螺旋体 疏螺旋体的形态类似钩端螺旋体,只是螺旋的数目较少,且不规则。运动活泼,由于菌体较粗,较其他螺旋体易于染色,呈革兰阴性。用吉姆萨染色法染成紫红色。人工培养困难,一般用动物接种或鸡胚胎接种进行培养。

回归热疏螺旋体 回归热疏螺旋体(*Borrelia recurrentis*)以虱为传播媒介,引起虱型或流行性回归热。杜通疏螺旋体(*Borrelia duttonii*)以蜱为传播媒介,引起蜱型或地方性回归热。前者在虱体腔内繁殖,当人被虱咬而搔痒时,虱体被破坏,使虱体内繁殖的螺旋体通过皮肤破损处侵入人体,导致感染的发生。后者则在蜱唾液腺内繁殖,能经卵传代,在蜱叮咬人时随唾液侵入人体而发病。螺旋体侵入人体后,先在内脏中繁殖,然后大量入血,引起败血症,出现高热、肝脾肿大、黄疸等。持续1周左右,骤然退热。退热后血中螺旋体消失,但隔1周左右又再发热,血中又出现螺旋体。如此反覆发作数次,故称为回归热,但每一次发作的病情较前次发作轻缓,发热期短,血中螺旋体减少,直至痊愈。反覆发作的原因,与每次发作后产生的抗螺旋体抗体有关,该抗体能凝集和溶解螺旋体,故症状消失。如此反覆数次,产生抗体的作用范围愈来愈广,最终能使全部螺旋体消灭,病即不再发作。

诊断回归热主要依靠在发热期内取血作血片,经固定后吉姆萨或瑞特染色,检查螺旋体的存在。蜱型回归热病人血中螺旋体少,需取抗凝血注入小鼠或幼小大鼠腹腔,然后取血检查。预防回归热应着重个人卫生,灭虱和防止蜱咬,控制野生啮齿动物等。治疗可用四环素、青霉素、金霉素等。

Lyme病疏螺旋体 亦称布达夫疏螺旋体(*B. burgdorferi*)。该螺旋体较娇嫩,微需氧,最适培养温度33℃。可用复合液体培养基培养。此螺旋体是通过硬蜱属*Ixodes*而传播,其中蓖子硬蜱(*I. ricinus*)在传播人类疾病上起重要作用。此外有的野生动物可以作为成虫期硬蜱的动物宿主,如白脚鼠、白尾鹿等。

Lyme病是首先在美国Lyme地区所发现的一种疾病,多见于患幼年类风湿关节炎的儿童,常累及体内多种系统,如皮肤、神经系统、心脏和关节。螺旋体因蜱咬而被注入体内,并在皮肤内局部扩散,形成游走性红斑,可伴有发热、轻微全身症状或淋巴结病。在此时易于发现螺旋体。螺旋体被注入体内数日或数周后,可通过血液或淋巴液播散至其他部位,血液中有大量螺旋体存在。常伴有皮肤、神经系统或肌肉、骨骼部的症状,如环状皮肤病变、关节、肌肉、骨部的游走性疼痛、脑膜炎、脑神经及周围神经病等。此外尚有心脏病表现。如心肌心包炎、全心炎等,或出现局部或全身性淋巴结病、脾肿大等。疾病迁延数年,晚期疾病则表现为慢性关节炎或中枢神经系统病变(进行性脑脊髓炎、亚急性脑炎等)。

从病人标本中培养螺旋体或直接镜检较为困难,目前多采用血清学方法如酶联免疫测定法(ELISA)、间接免疫荧光法等进行诊断。但也可出现生物学假阳性反应。此种螺旋体对四环素高度敏感,但对晚期病人则疗效较差。

病毒

病毒(virus)是一类非细胞型微生物。它只含有一种核酸,DNA或RNA、仅能在活细胞中繁殖。在发现病原体之前一切引起传染病的物质统称为病毒。1892年俄国学者伊万诺夫斯基(Ivanovski)发现烟草花叶病的病原体可通过细菌滤器。1898年荷兰学者别杰林克(Beijerinck)重复证明这一发现并命名该病原体为病毒。直到电子显微镜应用后,人们才观察到病毒。因此病毒是已知的微生物中较晚被发现的一类微生物。

病毒的基本特性 (1)体积微小:需通过电子显微镜放大几万倍或几十万倍才能看到。自然界中病毒大小差别很大,可分为大型(约100nm以上),中型(约50—100nm),小型(<50nm)病毒。最小的病毒直径为20nm,比血液蛋白分子还小。因为体积小,所以能通过细菌所不能通过的滤器,因此过去有滤过性病毒之称。

(2)结构简单:不具备细胞结构,仅由蛋白质外壳包绕一团核酸组成。有些病毒尚有一层包膜。核酸位于病毒核心部位,是决定病毒感染、增殖、遗传、变异的物质基础。一种病毒只含一种核酸,即DNA或RNA,绝大多数生物的遗传信息编码在DNA上,而只含RNA的病毒则将遗传信息全部编码在RNA上,这是生物界的独特现象。蛋白质外壳由一定数量的壳粒组成,各种病毒所含壳粒数不同,壳粒数与排列的不同使病毒的蛋白质外壳呈现不同对称性,如二十面体对称、螺旋对称、复合对称等。蛋白质外壳参与病毒复制及感染,并具有刺激机体产生免疫反应的功能(图1、图2)。

(3)不能在无生命的人工培养基中生长繁殖:由于病毒结构简单,不具备完成独立代谢活动的酶系统,仅含少数几种酶,因此必须在适合的活细胞中,依赖活细胞提供的酶系统、能量及养料等才能增殖。

病毒的繁殖只是依靠其组成中的核酸(DNA或

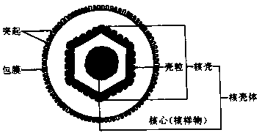


图 1　病毒形态结构示意

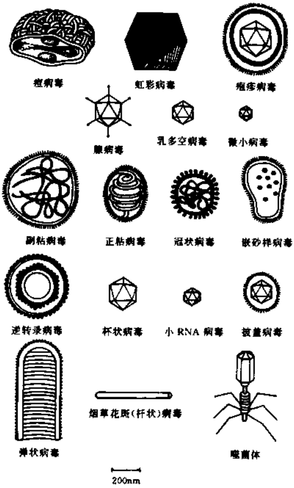


图 2　各类病毒的形态结构示意

RNA)侵人宿主细胞内,经过短时间后,宿主细胞就释放出成千上万,甚至上百万个与亲代病毒完全相同的子代病毒。所以病毒不同于其他生物,不是分裂繁殖,而是复制,即以亲代病毒为模板,复制出大量相同的子代拷贝。病毒增殖有以下主要特性:①吸附:在含有病毒和敏感宿主细胞培养条件下,病毒颗粒通过扩散和分子运动而与细胞接触和碰撞,结果病毒附着在细胞表面。②穿入:病毒吸附于易感细胞后,必须使其核酸进入细胞内才能进行增殖、感染、遗传和变异活动,病毒进入细胞的方式即为穿人。③脱壳:病毒侵人细胞后,在病毒核酸复制和病毒编码蛋白质之前,必须除去围绕在病毒基因组外面的包膜和蛋白质外壳,而后才能进行生物合成。④生物合成:是以病毒的核酸为模板进行自身复制,并指令合成病毒编码的酶或结构蛋白。⑤装配与释放:新合成的病毒核酸和病毒蛋白质在被感染的细胞内组合成完整病毒颗粒,称装配或成熟。病毒装配后即以不同的方式进行释放。

成熟的完整病毒颗粒,称为病毒体(virion),具有典型的形态结构——核壳,有些病毒核壳就是病毒体;也有些病毒,特别是出芽释放的病毒,在释放过程中将宿主细胞的质膜或核膜带出,在其核壳外面尚有包膜包围。包膜的表面有包膜突起。由于包膜来自宿主细胞,因此具有宿主细胞的成分。如果病毒在增殖过程中,由于病毒基因组有缺损,导致核酸复制异常或蛋白质合成失调,最终不能装配成成熟的病毒体,形成缺损病毒。缺损病毒不能复制出有感染的病毒颗粒。有些缺损病毒可吸附于易感细胞受体,但不能完成复制周期,称为干扰缺损颗粒(DIP)。

病毒在自然界广泛分布,人、动物、植物、昆虫以及真菌和细菌等均有病毒寄居并引起感染,对人的健康和社会经济都有很大影响。人类急性传染病中约70%由病毒引起,有些病毒还能引起肿瘤。由病毒引起的疾病一旦发病,有时病情严重,病死率高,目前尚无特效治疗。因而预防显示重要意义。

病毒的分类　由于动物病毒只含一种核酸(RNA或 DNA),因此,根据这一特征,可将动物病毒分为RNA 病毒和 DNA 病毒。再根据病毒颗粒的大小、形态、壳体对称性、壳体的壳粒数、有无囊膜、对脂溶剂的敏感性等进一步分为 19 个病毒科:12 个 RNA 病毒科和 7 个 DNA 病毒科。前者是小 RNA 病毒科、杯状病毒科、呼肠病毒科、披盖病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科、弹状病毒科、逆转录病毒科、嵌砂样病毒科、冠状病毒科、本扬病毒科和丝状病毒科;后者是微小病毒科、乳多空病毒科、腺病毒科、虹彩病毒科、疱疹病毒科、痘病毒科和嗜肝 DNA 病毒科。

此外,尚有植物病毒、真菌病毒和细菌病毒。

除病毒外,目前还发现有亚病毒存在。1971 年美国学者 Diener 发现了分子量比病毒更小的类病毒(viroid),呈单股环状 RNA 分子,基因组中没有蛋白质合成的起始密码 AUG,在细胞内不能诱导蛋白质合成,因此核酸是裸露的,主要引起植物病变,与人类的直接关系尚待研究。

病毒感染

病毒感染是指病毒侵人机体后机体与病毒相互作用过程所产生的各种现象的总和。

感染的方式与途径　病毒侵人机体的方式与途径常常决定感染的发生和发展。自然条件下,皮肤、呼吸道和消化道的上皮表层是病毒侵人机体的三大重要门

户。病毒可在侵入部位引起局部感染，或者通过淋巴、血流和神经到达机体的其他部位，引起全身感染。

水平传播　指病毒在个体之间的传播。

（1）通过粘膜表面传播：呼吸道与消化道是多种病毒的侵入门户，粘膜表面是病毒最先增殖部位。病毒感染可能局限于呼吸道或消化道粘膜，也可能扩散至邻近组织和淋巴管并进入血流，引起病毒血症，再经血流扩至更多的器官和淋巴组织，病毒继续增殖再进入血流引起第二次病毒血症。经血流再扩散至靶器官，引起典型病变和临床表现。例如有些病毒（流感病毒、副粘病毒等）侵入呼吸道后，即在局部的呼吸道粘膜细胞增殖，引起疾病。这些病毒的潜伏期短，一般不侵入血流，也不感染其他器官，也不形成病毒血症，所以又称表面感染。通过消化道粘膜感染的病毒主要是无包膜病毒。因为有包膜病毒通过肠道时易被胆汁溶解破坏。例如脊髓灰质炎病毒就是无包膜病毒。病毒体经口感染，通过胃肠道，在肠粘膜及肠壁淋巴滤泡内增殖，然后进入血流。病毒经血流进入机体各淋巴组织大量增殖，再次进入血流，最后侵入中枢神经系统。病毒侵入门户往往也是病毒排出途径。宿主的分泌物或排泄物，都可成为病毒的传播媒介。病毒可通过喷嚏、咳嗽、鼻咽分泌物、接吻，污染的水、食物、手以及由性交通过生殖器官的粘膜而引起感染。

（2）通过皮肤传播：通常因注射、咬伤或机械损伤皮肤，都能使病毒侵入而引起感染。如痘类病毒可经过皮肤的轻微破损侵入而引起全身感染。狂犬病可通过咬伤的皮肤传染。肝炎可通过注射或输入受污染的血液或血制品而引起感染。虫媒病毒可通过节肢动物叮咬而传播等。

垂直传播　通过胎盘或产道，病毒直接由亲代传给子代的方式为垂直传播。这种方式的传播在其他微生物是很少见的，但很多病毒都可引起垂直传播。如疱疹病毒、风疹病毒、麻疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒等。其中以乙型肝炎病毒、巨细胞病毒及风疹病毒为多见，可引起死胎、早产或先天畸形。存在于妇女产道的病毒分娩时均可感染新生儿，如疱疹病毒2型。

病毒感染的类型　病毒的感染可分为三大类，即显性感染、隐性感染和持续感染。

显性感染　病毒在宿主细胞内大量增殖引起细胞破坏，死亡达到一定数量而产生组织损伤时或在毒性产物积累达一定程度时，机体就会出现症状，即显性感染。显性感染可表现在局部如腮腺炎、单纯疱疹等，也可以是全身感染。全身显性感染一般都是病毒侵入机体并在局部增殖后进入血流，再在单核吞噬细胞系统中继续增殖，病毒再次进入血流，最后侵犯靶器官，引起组织损伤、病变和症状。但显性感染的症状有时不典型，主要见于流行末期。

隐性感染　病毒感染机体，但不引起临床症状称为隐性感染。构成隐性感染的病毒因素为毒性弱，机体因素为防御能力强。隐性感染者不易被临床诊断而可能成为传染源，在流行病学上具有十分重要的意义。

持续感染　持续感染的发病机理，与病毒及宿主两方面有关。

1. 病毒方面　（1）致细胞病变作用较弱。溶细胞型的病毒感染虽然可在细胞培养中人工地造成持续性感染，但在自然条件下，难以在宿主细胞内持续存在，以出芽增殖的有囊膜的病毒则可引起不同程度的持续感染。

（2）干扰－缺损颗粒（defective－interfering particle，DIP）的存在。DIP的形成是引起持续性感染的重要原因。其特征是：①缺少某种基因组，以致自身不能增殖。②含有正常病毒的结构蛋白，说明缺陷部位与产生病毒结构蛋白的相应基因组无关。③只能在辅助病毒（一般为原病毒株）的存在下才能增殖。④只能特异地干扰同种病毒的增殖。很多动物病毒在增殖时产生DIP而干扰致病性病毒株的增殖，从而形成持续性感染。目前除极少数病毒尚未观察到DIP外，其他病毒几乎都有DIP出现。因此，DIP的出现可能是形成持续感染的一个原因。

（3）突变株的形成。病毒在复制过程中可出现突变株，而其中以温度敏感ts株较为突出。从一些病毒持续感染的细胞培养或动物中分离到的毒株，有些为ts突变株，如从患者分离到的鼻病毒约有40%为ts株。引起感冒的冠状病毒及引起急性出血性结膜炎的70型肠道病毒也多为ts株。在自然界存在的甲、乙、丙型流感病毒也有ts株，特别是后两型。很多病毒的疫苗株都有ts特征，如脊髓灰质炎、麻疹和痘苗等病毒的疫苗株。在人类免疫缺陷病毒（HIV）中也有报道在患者不同时期分离到的病毒糖蛋白gp120某些氨基酸变异的毒株，从而使HIV可在体内持续。目前，已经证明Sindbis病毒和麻疹病毒的ts株可在组织培养中建立持续性感染。呼肠孤病毒野毒株虽不能在组织培养中建立持续感染，但如用ts株或DIP来感染，即可在组织培养中建立持续感染。但多数病毒ts株尚无引起持续感染的报道。野病毒株在细胞内增殖时，除原病毒外，可出现ts株。在化学诱变剂作用下也可形成ts株。ts突变株的某一基因的相应蛋白比野毒株对热较不稳定，在许可温度下能正常增殖，但在稍高的非许可温度下则不稳定，增殖滴度下降，导致疾病的减轻。

（4）病毒基因的整合。在DNA病毒中可在一些细胞和组织中检出有病毒DNA的存在。单纯疱疹病毒（HSV）、巨细胞病毒（CMV）及EB病毒等在细胞内可长期持续存在，与病毒基因的整合有关。RNA肿瘤病毒的DNA可以整合于细胞基因内。其结果可使细胞转化、遗传至后代成为内源性病毒持续感染或病毒可

以复制但不转化细胞，也不破坏细胞。

(5) 其他因素。①病毒抗原性弱，加之宿主免疫反应低而引起。如淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染成鼠则引起疾病，如同时给以免疫抑制剂或感染新生鼠则发生持续感染。②有些引起持续感染的病毒，如腺病毒、HSV、CMV、LCM病毒、白血病病毒、麻疹病毒等，都可在淋巴细胞或巨噬细胞中增殖，造成机体免疫功能低下，促进持续感染的形成。③抗原性易变，致使病毒在温血动物体内保存下来，并引起持续性感染。

2. 宿主因素　当机体在胚胎或初生期感染某些病毒，处于发育阶段的免疫组织与细胞可形成免疫耐受，对病毒抗原不产生抗体或细胞免疫，或有低反应性，致清除病毒机制受障碍。在病毒持续性感染中常见血循环中抗原抗体同时存在的情况。乙型肝炎病人和亚急性硬化性全脑炎(SSPE)等均有免疫复合物沉积于肾脏或关节、血管周围。这类抗体无中和作用，虽可作用于病毒表面，但不能作用于决定病毒侵入细胞的抗原决定簇，因而反起一种免疫病理作用。这些无中和作用的抗体还可阻断有中和作用的抗体或免疫淋巴细胞对病毒的杀伤作用，因而有利于病毒的持续。

有时由于补体不足，感染细胞表面的病毒抗原与相应抗体结合的免疫复合物相互凝集而形成帽状。这种凝集成帽状的抗原抗体复合物可不断脱落，而使感染细胞失去病毒糖蛋白。失去病毒抗原的感染细胞可免受抗体、免疫细胞及补体的杀伤作用，使病毒长期存在于宿主细胞内。

此外，干扰素产生能力低下、细胞免疫低下以及宿主遗传因素等在构成持续性病毒感染中也具有一定的地位。

3. 持续感染分类　目前对持续感染的分类尚未统一。根据人类疾病、动物中的实验感染以及组织培养中病毒与宿主细胞的关系，大致分为三类。

(1) 潜伏性感染：指持续感染伴有疾病的反覆发作，仅在急性发作期可以检出病毒，而在不发作期查不到病毒者。如单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒。

典型的单纯疱疹病毒(HSV)有特殊的潜伏与再发过程。通常在出生后6—18个月内即可感染人体。在口唇疱疹中仅在发作时可以分离到病毒，间歇期病毒潜伏于感染的三叉神经节中。将组织制成匀浆后分离病毒为阴性，但将感觉神经节作细胞培养，则可发现病毒存在于感觉神经节内。实验感染小鼠可获得同样结果。可能病毒感染仅限于极少数神经细胞中，因受某些因素的影响，如抗体存在、细胞免疫形成、干扰素的产生以及缺损干扰颗粒的出现而限制其自由播散。

(2) 慢性感染：指持续感染时病毒可存在于体内血液或组织中，常排出病毒，故可检出病毒，但不一定发病。因此，这类感染的特点是病毒可经常被分离或检测到，但在一般情况下并不致病。如乙型肝炎病毒、巨细胞病毒(CMV)感染。如果机体免疫功能低下或出现免疫病理过程时，即可引致疾病。有时，慢性感染会与潜伏感染重叠出现。

一种小鼠的病毒，但可引致人类罹患脑膜炎的淋巴脉络丛性脑膜炎(LCM)病毒，用LCM病毒脑内注射感染成鼠，8日左右动物发生神经系统感染而死亡；如用免疫抑制剂如环磷酰胺或去除胸腺造成免疫抑制，则90%的动物发生持续感染，组织与血清中则有高浓度的LCM病毒存在，但并不发病。可见，发病不是病毒引起的，可能与免疫有关，如果将经LCM免疫的动物脾细胞输入免疫抑制鼠，则后者可发生典型疾病而死亡。因此，免疫细胞的存在是LCM致病机理中的重要因素。

人类的某些疾病，如风疹感染的孕妇可造成胎儿畸形，有时可引起一系列症状和体征而称之为“风疹综合征”。这类婴儿的任何脏器几乎均可被感染，但其中仅少数细胞被累及。来自母体的抗体可抑制病毒的散布，但不能清除产生病毒的细胞。乙型肝炎病毒感染亦属这一类型。在某些携带者中，乙型肝炎表面抗原(HBsAg)颗粒可高达10^{12}—10^{13}颗粒/ml，但其本人并不引起疾病，但如用这类人血输血，则可使受血者感染并发生乙型肝炎。巨细胞病毒感染及EB病毒感染的患者也属本类。

(3) 慢病毒感染：指持续性感染伴有很长的潜伏期，随后缓慢地发展成致死性疾病。本类感染虽慢，但病毒在体外组织培养中增殖并不慢。这类感染的特点虽很多与慢性感染相似，但不同点为慢病毒感染的病例均为进行性病例并常导致死亡。慢病毒感染可由一般病毒如麻疹病毒等所引起，也可由非一般病毒所致。

非一般病毒所引起的慢病毒病，在人和动物有四种慢性进行性中枢神经系统疾病，统称为亚急性海绵样脑病。即人的库鲁病及可传递的病毒性痴呆(CJD)，动物的羊擦痒病和可传递的貂脑病(TME)。这四种疾病的病原都有共同的理化和生物学特性，主要能抵抗10%甲醛(福马林)、蛋白酶及核酸酶，加热80℃不被破坏，100℃不能完全灭活病毒的感染性，病毒中未发现有蛋白质；具有很长的潜伏期，由数月到几十年；在电子显微镜下未能见到病毒颗粒，不致炎症反应，但可致慢性进行性病变。症状开始后无缓解期，一直发展到死亡。无抗原性，不引起免疫反应。

(4) 病毒感染结局：病毒感染细胞后，有不同的反应和结局。一种是病毒增殖导致细胞破坏或不破坏，子代病毒具有完整的、有感染性的病毒颗粒，这叫做有成效感染。另一种是病毒基因整合到细胞染色体上，如肿瘤病毒转化基因 *src*，不产生子代完整病毒颗粒，这叫无成效感染。还有一种情况是病毒在细胞内复制，子代病毒有缺陷，这种病毒颗粒叫做不完全病毒或缺损病毒，这种感染叫做流产性感染。

流行性感冒病毒

流行性感冒病毒(influenza virus)简称流感病毒,是流行性感冒的病原体,属正粘病毒科,为单链 RNA 病毒。此病毒主要有核蛋白(NP)、膜(M)蛋白、血凝素(HA)及神经氨酸酶(NA)四种抗原。NP 和 M 蛋白抗原性稳定,根据这两种蛋白的不同分为甲(A)型、乙(B)型及丙(C)型三种。不同型流感病毒之间无交叉。甲型流感病毒根据 HA 和 NA 表面抗原差异而又分为若干亚型。

甲型流感病毒

生物学特性　甲型流感病毒呈多形态性,主要为球形或丝状体,直径约 80—120nm,但新分离丝状体可长达数微米(μm)。病毒核心部位有核酸、P 蛋白(RNA 聚合酶)及衣壳蛋白。核酸为单链 RNA,分成 8 个节段,每一段为一个基因。各自独立编码病毒的结构蛋白或功能蛋白。核酸外包有螺旋对称排列的衣壳,其主要成分为 NP。核心外有双层结构的包膜,内层为 M 蛋白,外层为脂质膜。表面有两种刺突,HA 和 NA。HA 是由三条糖蛋白肽链以非共价键形式连接而成的三聚体,呈柱状。HA 在宿主细胞蛋白酶的作用下,可裂解成 HA_1(重链)和 HA_2(轻链)。HA_1 含 328 个氨基酸,分子量为 36 000,其氨基酸序列有若干可变区,氨基酸发生改变可导致抗原性变异。HA_2 含 221 个氨基酸,分子量为 27 000,其 C 末端有疏水区,是插入病毒包膜的部分。其 N 末端的疏水区具有溶解易感细胞膜的活性,与病毒侵入细胞有关,故 HA 裂解成 HA_1 和 HA_2 能提高病毒的感染性。在体外 HA 能与人、鸡、豚鼠等多种动物红细胞表面糖蛋白受体结合,引起红细胞凝集,简称血凝。NA 由四条糖蛋白肽链组成,呈蘑菇状。每条肽链分子量约 5 000,具有酶活性,能水解宿主细胞表面糖蛋白末端 N-乙酰神经氨酸,有利于成熟病毒的释放,此外能溶化细胞表面的粘液,有利于病毒扩散。

甲型流感病毒最易发生变异,主要是血凝素和(或)神经氨酸酶抗原发生变异所致。变异幅度的大小与流行的规模有关。抗原变异幅度小,称抗原性漂移(antigenic drift),其原因是由于抗原氨基酸序列出现一系列的点突变使血凝素或神经氨酸酶的抗原决定簇发生某些改变。该突变株因可逃避人群中对原来毒株已有的免疫应答而被选择出来,可造成中、小规模流行。当抗原变异幅度大,形成新的亚型,往往可引起较大流行,甚至爆发世界性大流行。抗原转变而形成新的亚型的机制现有二种学说,一为“自然选择学说”,认为流感病毒的大小变异,都是人群的免疫因素造成的。抗原的变异,是从量变到质变的连续过程。新亚型是由旧亚型经过突变,经免疫群体自然筛选而产生,新旧病毒株间规律地替换,故亚型突变上有一个周期性出现的特点,大体上十几年至几十年发生一次,如 1933 年出现的甲型流感,血凝素为 H_1,1957 年为 H_2,1968 年为 H_3,但 1977 年 H_1 重新出现,而 H_3 仍继续存在。其间也有 NA 的变化(见表)。另一种为“动物来源学说”,其中存在几种不同观点:一是人的流感病毒与动物流感病毒发生基因重配产生新的亚型;二是动物流感病毒发生基因突变而获得对人的致病性;三是人的流感病毒隐蔽存在于某些动物体内,隔若干年后又出现于人间。

甲型流感病毒表面抗原的变化

流行年代	亚型名称	抗原结构	代表株名
1933—1946	原甲型	H_1N_1	A/PR/8/34(H_1N_1)
1947—1956	亚甲型	H_1N_1	A/FM/1/47(H_1N_1)
1957—1967	亚洲甲型	H_2N_2	A/Singapore/1/57(H_2N_2)
1968—	香港甲型	H_3N_2	A/香港/1/68(H_3N_2)
1977—	新甲$_1$型	H_1N_1	A/USSR/90/77(H_1N_1)

1980 年 WHO 规定流感病毒新的命名法,即命名为型别/宿主/分离地点/病毒株序号/分离年代(血凝素亚型、神经氨酸酶亚型),如 A/马/praque/1/56(H_7N_7)。如宿主是人,则不必列出宿主名称,如 A/京科/1/68(H_3N_2)。

甲型流感病毒最适宜于鸡胚中增殖,初次分离接种于羊膜腔为佳。传代适应后可接种于尿囊腔。病毒在鸡胚中增殖后不引起明显病变,可用红细胞凝集试验测定。病毒也可在人胚肾、猴肾细胞中生长,但无明显病变,需用红细胞吸附试验检查有无病毒增殖。

甲型流感病毒抵抗力较弱,不耐热,加热 56℃ 30min 灭活。室温下,传染性很快丧失。但在 0—4℃ 能存活数周,-70℃或冻干可长期保存。对干燥、日光、紫外线、乙醚、甲醛等也都敏感。

致病性与免疫性　甲型流感病毒主要随飞沫传播,个别可经接触感染。病毒进入机体,由血凝素与呼吸道粘膜的柱状上皮细胞表面糖蛋白受体结合,病毒包膜与细胞膜融合,病毒在细胞内增殖引起细胞破坏,脱落,粘膜水肿。经 1—2 日潜伏期,患者出现鼻塞、喉痛、咳嗽等局部症状,此时分泌物中病毒量高,传染性强。流感病毒很少侵入血流形成病毒血症,但在代谢过程中产生毒素样物质进入血流,引起发热、头痛、全身肌肉酸痛等全身症状。少数患者病毒沿支气管扩散引起间质性肺炎。在机体抵抗力较差的年老体弱者常继发溶血性链球菌、葡萄球菌、肺炎球菌、流感杆菌等感染引起肺炎,死亡率较高。此外甲型流感病毒可感染多种动物,引起流行。自然界有人感染猪,也有较少见的猪感染人的现象。

甲型流感病毒感染后在鼻分泌物及血液中很快出现特异性抗体。分泌物中主要是分泌型IgA,血液中为IgM及IgG型,能起保护作用的抗体有两类,一是血凝素抗体,称血凝抑制抗体,能阻断病毒与易感细胞受体结合,是主要的保护性抗体,在防止感染中起主导作用;另一种是神经氨酸酶抗体,其主要作用是抑制病毒从细胞表面释放再感染其他细胞,从而减少病毒增殖。故其保护作用较弱。核蛋白和膜蛋白的抗体无保护作用。局部抗体的产生虽也有免疫记忆现象,但又能维持1—2年。由于甲型流感病毒在细胞内增殖过程中,细胞膜上表达血凝素抗原,可被特异性T杀伤细胞识别,在杀伤靶细胞过程中可灭活细胞内的病毒,降低病灶内病毒量,对机体恢复起重要作用。由于T杀伤细胞的保护作用是型特异性的,亚型之间有交叉作用,故T杀伤细胞的免疫记忆在抵抗甲型流感病毒新的变异株方面有一定作用。

诊断与预防　根据临床表现及结合流行情况可初步诊断流感。进一步确诊需作病毒分离,取急性期患者咽漱液或鼻咽拭加抗生素处理后,接种鸡胚羊膜腔,置35℃2—4日吸出羊水做血凝试验检查有无病毒生长。若血凝阳性进一步用各型各亚型免疫血清做血凝抑制试验鉴定型别。若血凝阴性,需在鸡胚中盲目传代3次,若仍不出现血凝反应,方可判断病毒分离阴性。也可用组织培养分离病毒,但分离率不及鸡胚高。另可取患者急性期及恢复期双份血清进行血凝抑制试验,如恢复期血凝抑制抗体滴度上升4倍或4倍以上有诊断价值。血清中血凝抑制抗体维持时间长,可作为以往感染的指标。近年来用酶联免疫吸附试验检测甲型流感后IgA、IgM和IgG抗体,并可用于测神经氨酸酶抗体,特异性较高。

甲型流感病毒传染性强,传播迅速,易造成大流行,故切实做好预防工作十分重要。流行期间应尽量避免人群聚集。公共场所采用每100m² 空间用2—4ml乳酸溶于10倍水中加热蒸发消毒空气。接种疫苗虽可预防流感,但只对同亚型有效,而且维持免疫力时间短,仅1年左右,但在流行前使用有一定效果。目前试用的有灭活和减毒活疫苗两种,灭活疫苗采用皮下接种,产生的抗体主要存在于血液中,局部抗体很少。减毒活疫苗制成气溶胶,经鼻腔吸入接种,局部产生高滴度分泌型IgA血凝抑制抗体、免疫效果好,但副作用较大,类似轻型感染。血凝素及神经氨酸酶单价疫苗尚在研制中。

乙型流感病毒　乙型流感病毒的基本特性与甲型流感病毒相似。单股负链RNA也分8个节段,包膜上有HA和NA,不同之处是HA和NA抗原变异幅度小,只发生抗原性漂移,而无抗原性转变,故不发生大流行。乙型流感病毒无亚型划分。此病毒也可用鸡胚羊膜腔分离,但病毒增殖速度和分离率一般比甲型流感病毒低。猴肾细胞也可用于分离病毒,并能出现细胞病变,分离率略高于鸡胚。乙型流感常在甲型流感发病少的年份发生局部流行,患者以儿童多见,临床症状比甲型流感稍轻。实验室诊断方法与甲型流感相似。灭活和减毒活疫苗也只能引起短期免疫力。

丙型流感病毒　丙型流感病毒的单股负链RNA分4—6个片段,但认为包膜上只有HA无NA。HA抗原较稳定,仅有微小变异。病毒能凝集鸡和一些哺乳类动物的红细胞,在室温条件下易从凝集的红细胞上游离下来。病毒在鸡胚羊膜腔中生长较好,最适生长温度为32℃。有些病毒株能在猴肾细胞中生长。丙型流感病毒主要引起散发病例,表现较轻的上呼吸道感染症状或不显症状,但感染率极高。根据血清学调查结果健康人血清中有相当高滴度的丙型流感病毒血凝抑制抗体。6个月以内婴儿从母体被动获得抗体,以后逐渐下降,从1岁起血清抗体阳性率逐渐增加。成年人可达60%—90%。实验室诊断方法与甲型流感相似。但接种鸡胚后应置32℃孵育。血凝抑制试验需在4℃下进行。

麻疹病毒

麻疹病毒(measeles virus)是麻疹的病原体。麻疹是儿童最常见的一种急性呼吸道传染病,偶而可转为慢病毒感染。应用麻疹疫苗后,儿童中的发病率显著下降,但有向大年龄组移动的倾向。近年来发现麻疹病毒能引起持续性感染,与亚急性硬化性全脑炎(SSPE)等疾病有关。

生物学性状　麻疹病毒属副粘病毒科,核衣壳为螺旋对称,内含RNA,包膜上有刺突,具有红细胞凝集素和溶血素的活性,能凝集猴细胞并使之裂解。无神经氨酸酶。

除灵长类动物外,一般动物不易为麻疹病毒所感染。在细胞培养中(如人胚肾、猴肾和人羊膜细胞)能增殖。由于病毒具有F蛋白,故能使感染细胞融合,形成多核巨细胞,并伴有细胞质内和核内嗜酸性包含体。病毒的抵抗力较弱。麻疹病毒只有一个血清型,但与犬瘟热病毒(canine distemper virus)和牛瘟病毒(rinderpest virus)有交叉反应。

致病性与免疫性　麻疹病毒的传染性很强,易感者接触病毒后90%以上可发病。传染源主要是麻疹患者,通过飞沫传染,也可由用具或玩具传播。患者从潜伏期(平均10d)至出疹期都有传染性。尤以疹前期至出疹后2日传染性最强。病毒侵人人体后,先在呼吸道上皮细胞中增殖,随后进入血流,形成第一次病毒血症,并侵入淋巴组织和单核吞噬细胞系统细胞内。再经增殖至一定程度时,又再次进入血流,形成第二次病毒血症,侵袭全身皮肤、粘膜、眼结膜、口腔、呼吸道。

在少数病例中,病毒尚可侵入中枢神经系统。

麻疹病毒具有较强的免疫原性,感染后体内产生中和抗体、红细胞凝集抑制抗体和抗F蛋白抗体,这些抗体对麻疹病毒均有中和作用。病后可获得牢固免疫力,一般很少再感染。6个月内的婴儿,可以从母体获得被动免疫,不易感染。但随年龄增长,被动获得的抗体逐渐消失,易感性也随之增高,故麻疹发病以6个月至5岁婴幼儿为多见。

发病原理　麻疹患者的临床表现主要有发热、咳嗽、流涕、流泪、口颊粘膜出现灰白色外绕红晕的粘膜斑(Koplik斑)。全身相继出现红色斑丘疹。皮疹是由于病毒在毛细血管周围增殖损伤血管内皮,使毛细血管通透性增高,血浆及细胞渗出所致。在麻疹患病过程中,特别是年幼体弱的患儿,易于并发细菌感染,引起支气管炎、肺炎及中耳炎等。

如患有亚急性硬化性全脑炎(SSPE)则逐呈慢病毒感染。现已了解SSPE是麻疹病毒感染后长期持续而导致的迟发严重并发症。这类患者的血清及脑脊液中均有很高效价的IgG类及IgM类抗麻疹病毒抗体。SSPE患者脑组织切片作免疫荧光抗体染色,发现存在麻疹病毒抗原,电镜观察,见到大量类似麻疹病毒无包膜的核衣壳,但并无完整病毒。自脑组织匀浆直接分离麻疹病毒并未成功。将病人脑组织细胞与对麻疹病毒敏感的细胞(如非洲绿猴肾细胞、Hela细胞)混合培养后,分离到一种与麻疹病毒非常相似(仅病毒RNA序列与麻疹病毒有10%差异)的病毒(或因子)。对于SSPE病毒何以得长期潜伏的原因和机制尚在研讨之中。

病毒诊断与防治原则　病毒分离通常采取早期患者的漱口液或咽拭经抗菌处理后接种组织培养细胞进行病毒分离。麻疹病毒致细胞病变的特点是可见多核巨细胞的形成和受染细胞的胞质内和核内出现嗜酸性包含体。血清学诊断可采取患者急性期和恢复期双份血清,进行红细胞凝集抑制试验,抗体滴度增长4倍或4倍以上有诊断价值。

除一般预防措施外,主要进行人工自动免疫,目前使用是减毒活疫苗。国外至今使用较广的是进一步减毒的Schwarz株和JI-16株,前者是用鸡胚细胞生产,后者是用豚鼠肾生产。近10年来,中国正式生产的麻疹疫苗已有多株。近来又研制成功京55D疫苗,该疫苗除明显提高疫苗的免疫原性外,还能排除鸡胚细胞疫苗中其他病毒污染的可能。各疫苗的反应性和免疫性见下表。

疫苗的反应性和免疫性

毒株	发热率(%)	高热率(%)	出疹率(%)	抗体阳转率(%)	GMT
Schwarz	54.3—78.4	2.7—16.1	5—28.4	83.5—100	16.1—283
沪191	59.9—80.5	3.0—21.4	10.6—15.8	98.6	42.4—108.8
长47	14.8	1.8—4.4	5.5	98.7—100	60—96
京55	50	2.6—3	0	88.7—94.8	8.9—15.4
京55D	73.8	11.3	1.3	100	26.9—53.1
JI-16	24	0.8	3.1	96.9	71

对易感接触者,特别是体质衰弱的儿童可在接触后5日内,肌内注射丙种球蛋白有一定的预防效果。

呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus,RSV)是一种RNA病毒,属副粘病毒科肺病毒属。本病毒是1956年Morris从患感冒的黑猩猩鼻咽分泌物中首次分离到的。次年Chanock等在患严重下呼吸道病变的婴幼儿也分离到该病毒,后经证实RSV是一种人类广泛感染的呼吸道病毒。因能引起细胞融合,故名。

特性　病毒颗粒的大小约为150nm。具有包膜,表面有刺突,但无血凝素和神经氨酸酶。核酸为单链RNA。RSV有7—10个多肽。主要结构蛋白中包括包膜糖蛋白gp90、Vgp48和gp26、胞膜蛋白M34和P蛋白、后者类似于副粘病毒聚合酶。Vgp48和gp26通过二硫键联结成分子量70 000的蛋白(VP70)。gp90通过介导RSV和细胞接触而导致感染开始,此类似于副流感病毒的血凝素,但缺乏血凝活性。VP70则和副流感病毒的融合蛋白相似,经二巯基乙醇还原成48 000和26 000蛋白,说明VP70为融合蛋白48 000(F_1)和26 000(F_2)的前体(F_0)。F_0在宿主蛋白酶的作用下裂解成有活性的F_1和F_2,能引起病毒包膜和细胞膜融合,有利于病毒穿入宿主细胞内进行增殖;也能使受染细胞互相融合。RSV对理化的抵抗力极低,对热不稳定,在55℃5min或37℃24h或4℃4d均可使其丧失活性90%。在pH3时RSV迅速失去感染性,而在pH7.5时则呈现最大稳定性。RSV对冻融也很敏感,因此标本宜不经冻存直接接种于细胞培养中。若需保存毒株或待分离标本,可用50%甘油置-20℃或采用深低温(-70℃)快速冷冻。

致病性与免疫性 RSV可以引起婴儿严重的下呼吸道感染。中国学者证明,RSV是北京地区婴幼儿毛细支气管炎的重要病原,城乡都可发生流行。本病毒在美国流行较为严重。据Jackson报道,婴儿大约有60%的急性毛细支气管炎是由RSV引起的;在整个儿童期有12%—27%的支气管炎的病例与RSV感染有关。在婴儿和儿童期,RSV感染患者有10%—40%可合并支气管肺炎。有时也可引起成人的上呼吸道感染,但在有慢性呼吸道病患者也可发生肺炎。RSV的初次感染发生于婴幼儿期。

当患儿血清中存有母体抗体(IgG)时,RSV仍能引起婴儿下呼吸道感染,表明被动获得的IgG抗体不具有或很少有保护作用。用RSV灭活疫苗接种婴儿发现,免疫接种过的婴儿比未接种者患RSV下呼吸道感染时疱疹更为严重。Chanock等认为RSV细支气管炎是局部过敏坏死型反应,类似"间质性过敏性肉芽肿性肺炎"("农民肺")。在这种情况下,病毒-抗体复合物沉着在肺脏,并可激活组织细胞的花生四烯酸代谢途径,导致产生血栓烷和各种白三烯,这些都是引起支气管强烈收缩的物质。亦有认为机体受感染后,除产生血清IgG抗体外,还可产生病毒特异性IgE。此种IgE在喘息性RSV感染患者较无喘息性者中有明显增高。而IgE水平又与组胺等浓度高低和病情严重程度相平行。

流行病学特点 根据美国华盛顿地区13年的资料,RSV在流行病学上的明显特点是其感染和疾病的发生每年都有比较一致的流行规模,在儿童中每年RSV引起的患病数相当恒定。另一特征是RSV年年引起相同的临床症状,特别是毛细支气管炎和肺炎。流行季节常在1—4月,8月和9月则无。男比女多50%,在2月龄婴儿,由RSV引起的毛细支气管炎和肺炎的发病率较高。

目前,对严重的RSV病毒毛细支气管炎发病原理尚不清楚。本病尚无可靠的防治方法。

肠道病毒

肠道病毒是一群寄居于人类消化道,能引起各种临床综合征的致病毒。这类病毒首先在消化道细胞中繁殖,然后经血液侵犯神经系统及其他器官组织。人类肠道病毒已发现有72型。脊髓灰质炎病毒1—3型,柯萨奇病毒A组23个型(A_{1-24};其中A_{23}后证实与埃可9型相同),B组6个型(B_{1-6}),埃可病毒31个型[$ECHO_{1-34}$;其中第10型重新分类为呼肠孤(Reo)病毒1型,第28型重新分类为鼻病毒1型,第34型重新分类为柯萨奇病毒24型,故实际为31个型],1970年以后,对新鉴定的肠道病毒不再分亚型,而是按排列数字命名为新型肠道病毒68—72共5个型。

特性 病毒分类属小核糖核酸病毒科其特点是:病毒颗粒呈小球形,直径在22—30nm之间,二十面体对称。核酸为RNA单股,分子量2.5×10^6,完整的基因组自身可作为mRNA,因此是正股RNA病毒。病毒RNA具有感染性,在RNA3′端有50—125个多聚腺苷酸(PolyA)与病毒感染有关,经RNA酶处理去掉PolyA后感染力消失。衣壳由四个多肽构成(VP_1—VP_4)分子量为5000—35 000,用放射性碘标记完整病毒颗粒时,仅V_{P_1}受到标记,说明VP_1位于病毒颗粒表面。病毒颗粒在CsCl中的浮力密度为1.34g/ml。最早分离繁殖肠道病毒是通过实验动物,特别是用灵长类动物进行。现在除柯萨奇A组大部分型外,其余肠道病毒均可用组织培养法增殖。完整病毒在灵长类上皮样细胞上生长最好,常用细胞有猴肾、人胎肾、人胎肺、人羊膜和HeLa、Hep-2、KB传代细胞。其他非灵长类细胞用作培养多数都未成功。如果提取出有感染性的RNA分子用转染方法导入细胞,则能感染非灵长类细胞(如家兔、豚鼠、鸡胚细胞)但只能完成一个复制周期的增殖,因为子代病毒具有蛋白衣壳,只能吸附于灵长类细胞受体,穿入细胞增殖。病毒增殖部位是细胞质,增殖后可产生典型细胞病变:细胞变圆、坏死脱落。肠道病毒对外界抵抗力强,在酸性环境中较稳定,不易被胃酸灭活,耐酸(pH3—5),耐热56℃30min,在1mol/L氯化镁存在下,能耐受50℃加热1h。室温可保存几日,4℃保存几周,-70℃可保存几年。肠道病毒抵抗力强,在外界环境中生存时间长,易于传播,常以家庭传播为主。传播方式主要是大便污染食物、水和用具。病毒对乙醚、氯仿、各种氧化剂如高锰酸钾、过氧化氢溶液、含氯石灰等可使之灭活。用0.3%甲醛或0.3×10^{-6}—0.5×10^{-6}游离氯处理,肠道病毒被迅速灭活。此外,对紫外线及干燥也敏感。

致病性与免疫性 病毒主要经口进入胃肠道,部分可通过呼吸道或经子宫内感染柯萨奇B组病毒引起新生儿心肌炎,也可引起一些先天性心脏病。潜伏期1周左右,也可长达35日。病毒在咽部及肠道淋巴样组织中增生,引起病毒血症,进一步再在单核巨噬细胞系统中增殖,最后侵入靶器官,引起各种临床症状。常见者为麻痹,无菌性脑膜炎,心肌炎和心包炎,急性呼吸道感染,疱疹性咽峡炎,脊神经根炎,胸壁肌肉痛,皮疹,急性出血性结膜炎和肝炎等。其特点是同一病毒可致不同症状,而不同病毒可致同一症状。大多数肠道病毒感染为隐性感染,成人一般都因有过隐性感染而具有抗体,故不易发病,儿童易感性高,故受感染多见。中和抗体在患者接触病毒后几日内即可形成,感染早期形成的抗体可防止病毒扩散到靶器官,但一旦病毒已侵犯靶组织,则抗体无保护作用。局部分泌型抗体在防御中起重要作用,可阻止病毒入血。

肠道病毒感染的诊断 主要依靠实验室诊断。由

于病毒型别多,引起疾病各异,对检测工作带来一些困难。对怀疑肠道病毒感染者,应及时收集标本进行病毒分离培养,阳性者进行鉴定。大多数肠道病毒可用LBM(Lim 和 Benyesh、Melnick 创建)及 J-P(Melnick 创建)组合血清,用中和试验进行鉴定,但费时费力。近年来,发展了不少快速诊断法如免疫荧光法,可直接检测患者脑脊液细胞内病毒抗原。核酸分子杂交技术,用^{32}P标记的肠道病毒 cDNA 探针,可快速鉴定细胞培养中的病毒。最近有报道应用聚合酶链反应(PCR)检测血清及组织中的肠道病毒 RNA。此法特异性、敏感性均高,更有利于临床感染的诊断。

检测抗体,以中和试验比较正确,作为临床辅助诊断,取病程早期及恢复期双份血清检测,抗体滴度有4倍或4倍以上上升有诊断价值,此外流行病学调查也有其实用价值,近年来采用敏感的 ELISA 和 RIA 法,可以测早期 IgM 抗体,用于早期诊断。

脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎病毒(poliovirus)是一种小 RNA 病毒,属小 RNA 病毒科肠道病毒属,是脊髓灰质炎的病原体。它曾是危害人类健康最严重的病原之一,可引起麻痹后遗症、畸型和死亡。在中国,由于大规模疫苗接种,脊髓灰质炎的发病率已大幅度下降。

特性　用中和试验、补体结合试验或沉淀试验可分为3个血清型。病毒含有 D 抗原和 C 抗原,前者与完整的感染性颗粒相关,后者则与无核糖核酸的非感染性颗粒相关,是成熟病毒颗粒的前体。D 抗原含有4种多肽链:VP_1、VP_2、VP_3 及 VP_4;C 抗原颗粒含 VP_1、VP_3 和一个大分子 VP_0,VP_0 是 VP_2 和 VP_4 的前体。用热(50℃)、偏碱性的溶液、石炭酸、紫外线处理,D 抗原失去 VP_4 和核糖核酸,转变为 C 颗粒。只有 D 抗原才能刺激机体产生中和抗体。D 抗原中的 VP_4 就是中和抗体结合的部位。1型与2、3型之间常有交叉反应,2与3型之间则无。同型病毒株之间有轻微的抗原差别。总之,脊髓灰质炎病毒抗原特异性相当稳定。初次感染后,抗体反应具有严格的型特异性,若再感染其他型病毒,除同型抗体外,还可产生另外两型的抗体。

人类是脊髓灰质炎病毒唯一的自然宿主。对灵长类动物,如恒河猴、非洲绿猴以及黑猩猩都有致病性。脑内、脊髓内注射或口服新分离的病毒,都可使灵长类动物发生麻痹。非灵长类动物则不易感。在组织培养中,脊髓灰质炎病毒可在猴肾细胞、HeLa 细胞、人羊膜细胞、人胚肺成纤维细胞以及其他人细胞传代系中增殖。

致病性与免疫性　脊髓灰质炎病毒可引起脊髓灰质炎。病毒感染始于肠粘膜,很快扩散至局部淋巴结,并在此增殖而产生病毒血症。最后,病毒透过血脑屏障侵入中枢神经系统及其他易感部位。病毒也可能沿神经纤维侵入中枢神经系统。在全部受染者中,只有1%—2%的病毒能进入中枢神经系统。这取决于许多因素:年龄、过度疲劳、妊娠及病毒株毒力的强弱等。最明显的病变部位是在脊髓前角灰质。主要表现为炎症,血管周围浸润及广泛的单核细胞浸润,运动神经细胞发生坏死,最后被炎性细胞吞噬。

大部分脊髓灰质炎病毒感染是亚临床型的,只有病毒增殖和抗体产生。有4%—8%为"顿挫型",患者可有乏力、低热、肌痛,有的伴有呼吸道症状如鼻塞、分泌物增多;有的伴有消化道症状如恶心、食欲减退,腹泻。这些症状始于感染后2—3日,持续时间为1—3日。

病毒侵犯中枢神经系统可引起麻痹型脊髓灰质炎。侵犯脑膜则引起非麻痹型(无菌性脑膜炎)。其症状仅有全身不适,轻微肌痛或僵直,进而背、项部肌痛明显,发热、肌肉抽搐、痉挛。症状至此不再发展,病程2—10日,恢复迅速。麻痹型患者的肌肉麻痹很快发生。与多发性神经炎不同,本病为全身性疾患,发热,没有感觉障碍,肌肉麻痹不对称,分布广泛呈弛缓型。如病毒侵犯脑神经,则可引起脑麻痹,有生命危险。

脊髓灰质炎病毒感染机体可产生中和抗体,在感染早期出现 IgM,3—4周后达高峰,以后逐渐下降,一般于3个月后消失。IgM 下降时 IgG 开始上升,2—3个月时达高峰。中和抗体水平在1—2年内下降至低水平,以后可维持十数年、甚至终生。隐性感染、亚临床感染所引起的抗体水平和显性感染相似。补体结合抗体出现比中和抗体迟。只维持1—2年。此外,病毒感染亦可刺激咽部和肠道中淋巴结产生局部分泌型 IgA,这种局部免疫可保护肠道不被感染,从而防止病毒向血液中扩散,维持时间一般要比 IgG 短。

流行　脊髓灰质炎的流行状态主要分地方流行、季节流行和疫苗控制三种。这三种状态同时存在于世界各地。中国脊髓灰质炎的流行季节为夏、秋季,南方比北方早1—2个月。在普遍使用疫苗的地区,这种季节性已逐渐消失。中国此病流行以1型为主,绝大多数患儿在5岁以下。

预防疫苗　脊髓灰质炎疫苗为在世界上消灭脊髓灰质炎提供了有力的工具。疫苗有两种:Salk 灭活疫苗和 Sabin 减毒活疫苗。前者是将三个型别的有毒力的病毒分别用甲醛处理,最终配成三价疫苗。灭活疫苗的有效率为70%—90%。减毒活疫苗是将有毒的病毒用低温传代,并经蚀斑法纯化,选育出减毒的活病毒作疫苗的种子,在猴肾细胞中培育制造出来的。活疫苗既可产生血液中的中和抗体,也可在肠道局部淋巴结中产生分泌型抗体,使肠道获得很强的免疫力。这种免疫力有助于阻断野病毒株在人群中的散播。中国采用糖丸剂型的活疫苗。以7岁以下儿童为对象。服

用顺序:服1型1个月后再服2+3型。一般要求于出生后6个月内服第1次,1—2岁服第2次,3—5岁服第3次,入学前再服两次即可获得良好的免疫力。后两次可三个型同时服用。自1960年使用活疫苗以来,逐步由城市向农村推广,目前中国脊髓灰质炎的发病已基本控制。

柯萨奇病毒

柯萨奇病毒(Coxsackie virus)是一种小RNA病毒,属小RNA病毒科肠道病毒属。1948年Daolldorf和Sickles在纽约州柯萨奇村一次脊髓灰质炎流行中,将标本接种鼠脑内分离到的。根据对新生小鼠致病性不同分为A、B两组。用中和试验和补体结合试验,可将A组的型特异抗原分为23型,B组分为6型。A组病毒没有共同的组抗原,但有几型的病毒有血清交叉反应,如A_3与A_9,A_{11}与A_{15},A_{16}与A_{18}。B组的6型病毒与A_9有共同组抗原。

生物特性 柯萨奇A组病毒一般不感染灵长类动物。对新生小鼠有致病力,可引起广泛性肌炎,导致松弛性麻痹。多数A组病毒不能在组织培养细胞中增殖。A_7,A_{14}病毒注射于恒河猴脑内,可引起松弛性麻痹,病变类似脊髓灰质炎。

柯萨奇B组病毒对新生小鼠及新生地鼠有致病力,能引起骨骼肌的灶性坏死及痉挛性麻痹。常伴有棕色脂肪坏死、脑炎、心肌炎等病理改变。在组织培养中,如猴肾上皮细胞、人胚组织成纤维细胞能旺盛地增殖。

致病性与免疫性 柯萨奇病毒可引起多种综合征及疾病。传播途径及对人体的致病机制与脊髓灰质炎病毒相似,也是经粪-口途径传播,但偶可由呼吸道传播。感染后数日,在咽部可检出病毒,早期有病毒血症,病毒随粪便排出的时间可持续长达5—6周。病毒在体内可侵犯多种靶器官组织。

在柯萨奇病毒感染后的7—14日,即可在血清中查到型特异性中和抗体,2—3周内可达高峰,其水平可维持数年不变。补体中和抗体与中和抗体同时产生,但持续时间短,只2—3个月。与脊髓灰质炎一样,中和抗体具有保护作用。但临床表现等常与特定的血清型别有关。

流行特点 柯萨奇病毒的流行大多是局限性的,不同型别病毒往往交替出现于一个地区,遍及世界各地。热带、亚热带的儿童带毒率可达50%以上。在中国,尤其是南方各省,肠道病毒分布广泛,带毒率高。

临床表现 (1) 疱疹性咽峡炎:主要由A组病毒的2、4、5、6、8及10型所致。患者突然发热,咽痛厌食,吞咽困难,甚至有呕吐、腹痛。在舌腭弓、咽腭弓、舌、悬雍垂等部位发生散在性水疱疹。常见于幼龄儿童,可自愈。

(2) 流行性胸痛:主要由B组病毒引起,胸痛局限于双侧胸部或胸骨下,胸部活动时可增加疼痛。半数患者可伴有腹痛,病程大约2周内,可自愈,但偶可反覆发作。

(3) 无菌性脑膜炎:常与B组各型病毒及A组的7、9、24型病毒感染有关。患者发热不适,头痛恶心,腹痛。起病1—2日出现脑膜刺激症状,颈背强直、呕吐。在一些患者可出现肢体肌张减弱,发生轻度麻痹,常与脊髓灰质炎病毒感染相混淆。

(4) 心肌损害:多数由B组病毒引起,但A组的4、14型病毒亦可致急性心肌炎。病死者的心肌、心内膜、心包腔积液,如应用免疫荧光或酶标抗体进行检测,可发现有病毒存在。在中国急性心肌炎病例中约60%是柯萨奇B组病毒所致。

(5) 普通感冒:A组的10、21、24型以及B组的3型病毒可致此病。

(6) 手-足-口病:近年来在中国华北地区流行的手-足-口病,即于手掌、足底、口腔可见水疱或溃疡。经病原学鉴定,证实由柯萨奇病毒A组的16型所致。

由柯萨奇引起的疾病,无特效预防方法,亦无有效的药物治疗。

人肠道致细胞病变孤儿病毒

人肠道致细胞病变孤儿病毒(enteric cytopathogenic human orphan virus, ECHO virus)是一种小RNA病毒,属小RNA病毒科肠道病毒属。这些病毒对各种实验动物(包括新生乳鼠)无致病性。但能在人及猴等组织培养细胞中增殖,并有致细胞病变的作用。当时在病毒分类上,不能归入脊髓灰质炎或柯萨奇病毒中,故称之为"孤儿"(orphan)。目前此病毒已确定有34个血清型(实际为31个血清型,见"肠道病毒"条),但并不都对人类致病。

性状 形态上与其他肠道病毒相似。各型ECHO病毒具有共同特点:①对人及猴的组织培养细胞有致病性。②对新生乳鼠无致病力。③与脊髓灰质炎病毒和柯萨奇病毒无交叉免疫反应。④与人肠道中分离出的其他病毒,如单纯疱疹、腺病毒等无抗原关系。⑤对乙醚有耐受力。⑥可被人丙种球蛋白所中和。

ECHO病毒中很多型别能与人O型红细胞发生凝集反应。能引起红细胞凝集的ECHO病毒有3、6、7、10—13、19—21、24、29及33型,而1、2、5、8、9、14型则无凝集红细胞能力。

致病性与免疫性 经肠道感染的致病机制与其他病毒相似。在患者咽部分泌物及粪便中可检查出病毒。个别血清型可侵及神经组织。临床上常见的

ECHO 病毒感染有：

（1）无菌性脑膜炎：主要与 ECHO 病毒的 6、4、9、11、14、16、18 型有关。

（2）皮疹：常由 4、9、16、18 型引起，多见于儿童。

（3）婴儿腹泻：可见于 ECHO 病毒 18、20 型的感染。

在脊髓灰质炎病毒已基本消灭的地区，由 ECHO 或柯萨奇病毒所致的中枢神经系统感染显得更为突出。1 岁以下的婴儿感染后，常产生神经性后遗症，并发生智力障碍，应予重视。

应隔离患者，避免与患者接触；托幼机构工作人员，应排除带菌者，防止播散至关重要。ECHO 引起的疾病尚无特效疗法。

新型肠道病毒

新型肠道病毒包括 68—72 型是一种小 RNA 病毒，属小 RNA 病毒科肠道病毒属。肠道病毒原来包括 3 型脊髓灰质炎病毒，24 个型柯萨奇 A 组病毒，6 型 B 组病毒，34 个型 ECHO 病毒，以后新发现的肠道病毒则以 68 号开始编号。自 1969 年以来，世界各地陆续分离出肠道病毒的一些新的血清型。已确定的有 68、69、70 与 71 型。甲型肝炎病毒在病毒学分类上本应归属为肠道病毒 72 型，但由于临床上已习惯，仍被称为甲型肝炎病毒。

肠道病毒 68 型　分离自儿童支气管炎或肺炎患者，可引起小儿肺炎及毛细支气管炎。

肠道病毒 69 型　在墨西哥 Toluc 地区一名儿童肠拭中分出，迄今尚未发现与人类任何疾病有关。

肠道病毒 70 型　引起急性出血性结膜炎，在中国俗称红眼病，常发生于成人。1969—1973 年在非洲、东南亚以及中国等地曾有过大流行，1981 年在美国亦有流行的报道。人群对此病毒普遍易感，发病率高，但预后良好。潜伏期短，起病急，侵犯双眼，引起眼睑水肿，眼球压痛，结膜下严重出血，少数病例可发展为角膜点状浸润至角膜混浊。亦有个别病例由于病毒侵犯神经系统，出现腰骶部神经根炎，可使下肢麻痹。

肠道病毒 71 型　在美国、澳洲、东欧曾引起脑膜炎、脑炎和类似脊髓灰质炎的肢体弛缓性麻痹的流行。但在另一些地区，如瑞典、日本则引起手－足－口病，该病多见于儿童。临床特征为咽部发生溃疡，手掌和足底出现水疱疹，并可扩散至臂、腿部。疱疹痊愈后不留瘢痕。少数病例可因继发肺炎而死亡。病毒存在于患者咽分泌物、粪便、脑脊液以及皮疹的水疱液中。耐热(39.5℃)毒株较温度敏感株强。根据病毒寡核苷酸指纹图谱分析，有人认为在人群传播中，可引起病毒基因和表型的变异。

肠道病毒 72 型　为甲型肝炎病毒，见“肝炎病毒”条。

轮状病毒

人类轮状病毒(human rotavirus)归属于呼肠孤病毒科轮状病毒属，是婴儿腹泻的主要病原。本属除人类轮状病毒外，还有牛、马、猪、羊等动物轮状病毒。人类轮状病毒引起的婴儿腹泻呈世界性分布，以散发或暴发流行。全世界每年有五亿以上的腹泻病例，其中死于轮状病毒腹泻的约有 500 万—1 800 万。

特性　轮状病毒约为 60—80nm，具有双层衣壳，内衣壳的壳粒沿着病毒体边缘呈放射状排列，形同车轮的辐条。外衣壳薄而光滑，具有双层衣壳的病毒体才有传染性。本病毒的形态在诊断上有特殊价值。病毒体的核心为双股 RNA，由 11 个不连续的节段组成。根据核酸片段在聚丙烯酰胺凝胶电泳图型的不同，可以区分人和动物的轮状病毒，以及不同的人轮状病毒株。

人类轮状病毒不易在组织培养中适应，需要提供一定的条件如：①需选用特定的细胞，目前常用的细胞株有恒河猴胚肾细胞 M_{104} 株和非洲绿猴肾传代细胞 CV－1 株。②病毒应先经胰蛋白酶处理，以降解病毒基因编码而产生的病毒多肽 VP_3，它能限制病毒在组织培养细胞中的增殖。③采用旋转培养方法，且需在细胞维持液中保持一定浓度的胰蛋白酶。

人类轮状病毒的抗原结构，可按病毒的内衣壳蛋白的抗原特异性区分为二个亚群。内衣壳抗原与牛轮状病毒有交叉反应。人轮状病毒的外衣壳蛋白，决定其血清的特异性，经确定共有 4 个不同的血清型。研究证明，1 型多与无症状的亚临床型感染有关，而 2 型则与发病有关。型特异抗原在刺激机体产生免疫保护中甚为重要，血清型之间无交叉反应。

致病性与免疫性　人类轮状病毒的易感者，多为 6 个月至 2 岁婴儿。主要在秋冬季流行，一般通过粪－口途径传播。病毒进入人体后侵袭小肠绒毛细胞，使肠管对盐类及水分的正常吸收能力下降而引起腹泻；并可发生等渗性失水和代偿性代谢的酸中毒。感染后很快出现特异性抗体，肠道局部出现分泌性 IgA，可中和病毒。成人对致婴儿腹泻的轮状病毒有一定的抵抗力，但对另一类成人轮状病毒(adult diarrhoea rotavirus, ADRV)易感。ADRV 在抗原结构和电泳图谱以及某些生物特性与普通典型的轮状病毒有差异，但两者形态上基本一致。1982—1983 年间，在中国东北、西北地区曾引起大规模流行，南方的某些县市也有发现。中国学者确定此病毒为一种新的轮状病毒。

检查与防治原则　检查人类轮状病毒可采用免疫电镜技术、固相放射免疫及免疫酶联吸附试验检查患者粪便中的病毒抗原或血清中的特异抗体，还可直接从患者粪便中提取轮状病毒 RNA，进行聚丙烯酰胺凝胶

电泳并经镀银染色后，根据 RNA 中 11 个节段的电泳图作出判断。

防治原则，除采取适当的卫生措施外，还应注意防止医源性传播。医院要严格做好婴儿病区以及产房的婴儿室消毒工作。目前治疗主要是补液，维持机体电解质的平衡可收到良好效果。预防疫苗在研制中。

疱疹病毒

疱疹病毒(HHV)是一类有包膜、衣壳为二十面体对称的双链 DNA 病毒，可引起人类疱疹、单核细胞增多症、先天性感染、巨细胞包含体病、婴儿红疹等，并与某些肿瘤有关。已经发现对人类致病的疱疹病毒有单纯疱疹病毒 1 型(HSV－1)与 2 型(HSV－2)；水痘－带状疱疹病毒(VZV)；EB 病毒(EBV)；巨细胞病毒(CMV)及人类疱疹病毒 6 型(HHV－6)。1988 年 Gerhard 将以上疱疹病毒归纳入疱疹病毒科(Herptoviridae)，共 6 型。

人疱疹病毒科

型别	正式名 常用名	人群血清 抗体阳性率(%)	在隐性感染 中的排毒率 (%)
1	HHV－1 HSV－1	>90	8—14
2	HHV－2 HSV－2	>90	8—14
3	HHV－3 VZV	>80	±20
4	HHV－4 EBV	>95	±20
5	HHV－5 CMV	>40—60	5—20
6	HHV－6	26	?

疱疹病毒有以下共同特点：

(1) 病毒呈球形，病毒核衣壳是由 162 个子粒组成的二十面体对称。其内是由双链线状 DNA 组成的核心。核衣壳的周围有一层蛋白包膜，病毒外围直径为 150—200nm。

(2) 除 EB 病毒等外，均能在人二倍体细胞核内复制，产生明显的细胞病变，核内有嗜酸性包含体。病毒可通过细胞间桥直接扩散，感染细胞同邻近未感染的细胞融合，形成多核细胞。

(3) 病毒感染宿主细胞可表现为：①增殖性感染。即病毒增殖并引起细胞破坏。②潜伏性感染。即病毒不增殖，病毒与宿主细胞处于暂时平衡状态，病毒的基因组表达受抑制，直到受刺激因素激活后才转为增殖性感染。

(4) 病毒基因组的一部分可整合于宿主细胞的 DNA 中，这种作用与某些疱疹病毒的转化细胞及致癌机制有密切关系。

人类疱疹病毒 1 型与 2 型(HHV－1 及 HHV－2) 即原来的被称为单纯疱疹病毒 1 型(HSV－1)及 2 型(HSV－2)。HHV－1 及 HHV－2 是一种双链 DNA 病毒，常引起人类的多种器官粘膜及皮肤的疱疹状炎症，能在人类神经组织中潜伏，并与肿瘤发生有关，同时也是性传播的病原体之一。

人类疱疹病毒 3 型(HHV－3) 即原来被称为水痘-带状疱疹的病毒(VZV)。VZV 是同一病毒引起的两种疾病。水痘多发于儿童，带状疱疹则多见于成人。两者的差异决定于人体的免疫力，即无免疫力者多患水痘，而免疫力低者则多发生带状疱疹，与病毒的毒力无差别。

人类疱疹病毒 4 型(HHV－4) 即 EB 病毒(EBV)。EB 病毒是 Epstein－Barr 应用组织培养技术，从非洲 Burkitt 淋巴瘤中发现的一种类似疱疹病毒样的颗粒。后经证实这是一种新的疱疹病毒，并命名为 EBV。它与传染性单核细胞增多症、Burkitt 淋巴瘤和鼻咽癌密切相关。

人类疱疹病毒 5 型(HHV－5) 即巨细胞病毒(CMV)。CMV 是一种对宿主和组织培养细胞有明显的种属特异性，宿主范围狭窄的病毒。人 CMV 只能在人的纤维母细胞中生长，其增殖周期相当缓慢。感染后期可在细胞核内和质内出现含有 DNA 的包含体。病毒常潜伏于唾液腺及其他组织。人 CMV 常引起孕妇、新生儿、输血后或器官移植的持续感染，并有明显的致癌倾向，同时也是性传播疾病的病原体之一。

人类疱疹病毒 6 型(HHV－6) HHV－6 是一种能对许多 T、B 淋巴细胞系及神经源性细胞系有广泛亲嗜性人疱疹病毒类的病毒。自 1986 年发现后，已知它能在新鲜脐血单核细胞中增殖，主要感染 $CD4^+$ 细胞，与抑制机体细胞免疫有关。HHV－6 感染十分普遍，人是 HHV－6 感染的唯一宿主，除与婴儿红疹有关外，HHV－6 还从大多数 AIDS 病人中分离出来。

单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus，HSV)属疱疹病毒科 HHV－1 及 HHV－2，是一种双链 DNA 病毒，常引起人类的多种器官粘膜及皮肤的疱疹性炎症，能在人类神经组织中潜伏并与肿瘤发生有关，同时也是性传播疾病的病原体之一。

生物学特性 大小直径约为 100nm，完整的病毒具有一个由脂蛋白组成的包膜，内含二十面体对称的核衣壳。衣壳内为双股线状 DNA，每股由长、短两部分组成，互相以共价键连接。两部分的末端均有反向重

复序列,借此每一条 DNA 链可自行通过末端序列配对形成环状结构,这种结构可能与病毒的潜伏感染等生物学特性有关。

HSV 能在多种细胞中增殖,常用原代兔肾、人胚肺、人胚肾或猴肾细胞,或地鼠肾传代细胞分离培养病毒。感染细胞很快出现病变,表现为肿胀、变圆、核内嗜酸性包含体,病毒通过包膜与细胞膜融合或胞饮作用而进入宿主细胞,脱壳后在胞核内复制。病毒增殖、装配后经核膜出芽,再经细胞内的管状结构与细胞外相通释放至胞外。对动物的感染范围较广。常用的实验动物有家兔、豚鼠、小鼠等。注射途径不同,感染类型亦不一样。如脑内接种引起疱疹性脑炎,角膜接种引起疱疹性角膜炎,接种于鸡胚绒毛尿囊膜可产生灰白色疱疹。

HSV 有两种血清型,HSV－Ⅰ型和 HSV－Ⅱ型。两型 HSV 核苷酸序列有 50% 同源性。两型区别见表1。单纯疱疹病毒感染后,使感染细胞表面和病毒体囊膜上产生了一些糖蛋白,已鉴定由Ⅰ型病毒编码的至少有 5 种特异性糖蛋白(gB、gC、gD、gE、gG)。Ⅱ型病毒编码的有 6 种,除上述 5 种外,另有 gH,已知至少有 4 种糖蛋白(gB、gC、gD 和 gE)在血清型间有相同的交叉免疫反应(gA 因是 gB 的基因产物,gA 名称已不再使用)。gB 在穿入细胞起主要作用,gC 在调节病毒诱生膜的融合中可能起着某种作用。各糖蛋白的作用见表2。除用抗原分型外,还可根据两型病毒不同细胞内增殖程度,病毒 DNA 酶切图谱,以及对温度敏感性的差异等特性进行分型。

表1　单纯疱疹病毒Ⅰ型和Ⅱ型的区别

HSV	感染部位	DNA 中 G+C 含量(%)	流行病学	在鸡胚绒毛尿囊膜上的病变	在鸡胚细胞上生长	溴乙尿核苷(BVDU)的抑制作用
Ⅰ型	胃肠道、角膜、神经系统、腰以上皮肤	66—68	由非生殖器官途径传播	<0.5mm	不生长	－
Ⅱ型	泌尿生殖道、腰以下皮肤	69—70	多由生殖器官途径传播	>0.5mm	生长	+

表2　糖蛋白的生物活性

糖蛋白	组织培养中病毒复制的必需组分	存在于病毒体上	吸附	穿入	细胞融合	出芽释放	自然杀伤细胞特异性	中和抗原	细胞介导免疫
gB	+	+	+	+	+		+	+	+
gC	－	+	+	+	+		+	+	+
gD		+	+		+			+	+
gE	－	+	+					+	+
gG		+						+	+
gH	+	+				+		+	

致病性与免疫性　人群中 HSV 感染较普遍,是自然宿主。传播主要是直接密切接触与性接触,病毒经口腔、呼吸道、生殖器粘膜及破损皮肤侵入,孕妇生殖道疱疹可于分娩时传染给胎儿。初次感染 80%—90% 为隐性,仅少数为显性感染。HSV－Ⅰ型主要引起唇疱疹、咽炎、角膜结膜炎和散发性脑炎。HSV－Ⅱ型主要引起生殖器感染,但也有相反的情况。HSV 感染可表现为原发感染。HSV－Ⅰ型原发感染常发生于 1—15 岁,也可发生在青春期或成人期。HSV－Ⅱ型的原发感染多见于 14 岁以后。病毒侵入粘膜或皮肤细胞在其中繁殖,大多数无症呈隐性感染,少数患者可因感染细胞遭破坏,细胞脱落引起口腔、牙龈、面颊部等处的粘膜皮肤成群性疱疹,疱疹破裂后引起溃疡。如侵犯眼部则发生疱疹性角膜结膜炎。感染严重者 HSV－Ⅰ型可经血流或神经径路播散,引起疱疹性湿疹、肝炎或疱疹性脑炎。HSV－Ⅱ型常引起原发性生殖道炎。

HSV 原发感染后可产生特异性抗体和细胞介导免疫,能将大部分病毒清除,但少部分病毒可长期留存体内形成潜伏感染,以后可因各种非特异性刺激如发热、寒冷、月经、情绪紧张、变态反应、使用垂体激素或肾上腺皮质激素及某些细菌或病毒性感染而复发。

HSV 感染淋巴细胞、巨噬细胞和其他细胞后,可诱导胞膜发生多种变化,包括形成病毒特异性膜抗原和 IgG 的 Fc 受体等。HSV 和病毒感染细胞诱导的抗原可

刺激机体产生体液免疫和细胞免疫应答。HSV 原发感染后,最先出现的是 IgM,随后是 IgA 和 IgG 型抗体,IgM 型抗体于数月内消失,但 IgG 抗体可终身保持较高水平。HSV-Ⅰ型原发感染最先产生的 IgM 型中和抗体是针对同型病毒的;而 HSV-Ⅱ型原发感染所产生的 IgM 型中和抗体,除针对 HSV-Ⅱ型外,还对 HSV-Ⅰ型有中和作用。HSV-Ⅰ型再发感染后,可同时产生对两型疱疹病毒的 IgG 抗体。既往有过 HSV-Ⅰ型感染,以后受 HSV-Ⅱ型重复感染者,亦可产生两型病毒的抗体,分泌型 IgA 也有中和抗体。血中出现的中和抗体 3—4 周达高峰,可持续多年。这些抗体可灭活病毒,对阻止病毒经血流播散和限制病程有一定作用。但不能消除潜伏的病毒和阻止再发。一些细胞免疫和体液免疫联合缺陷者,或长期使用免疫抑制治疗的患者,局部或全身性 HSV 感染均加重,表明机体在抗 HSV 感染的免疫中,细胞免疫较体液免疫更为重要。

妇女于妊娠期中患 HSV 原发感染或因潜伏感染病毒的复发,病毒均可侵袭胎儿或新生儿。HSV 可通过胎盘感染胎儿影响胚胎细胞的有丝分裂,引起胎儿畸形、智力低下等。在分娩时,如胎儿通过有疱疹病损的生殖道,也可受到 HSV 感染而发生新生儿疱疹。

近年来发现 HSV-Ⅰ型及 HSV-Ⅱ型可分别引致唇癌与宫颈癌。主要根据是①患生殖器疱疹的妇女发生宫颈癌者居多。②宫颈癌病人血清中抗 HSV-Ⅱ型抗体阳性率较高。③用 IFA 检测宫颈癌脱落细胞,有 HSV-Ⅱ型的抗原。④将紫外线灭活的 HSV-Ⅰ型和Ⅱ型病毒可分别使田鼠细胞转化成癌细胞,将此细胞接种于新生田鼠中可引起肿瘤。

实验诊断　可从病变部位,如口唇、眼、外生殖器等处采取标本,也可从水泡液、唾液、脑脊液或尸体脑、肝中分离病毒。标本可接种于人胚肾、人羊膜或猴肾等原代或传代细胞。病毒在易感细胞中增殖快,24—48h 即可出现细胞病变,然后用 HSV-Ⅰ型和 HSV-Ⅱ型单克隆抗体作免疫荧光染色检定。有条件的用电子显微镜找水泡中病毒颗粒,运用免疫电镜法,常可在 1 小时内作出快速诊断。也可刮取疱疹病损的基底部材料,或脑组织活检材料作涂片,用荧光素标记或过氧化物标记的抗体进行染色,观察细胞内特异性疱疹病毒抗原。此外,血清学诊断也常用补体结合试验、间接血凝试验及中和试验等。

防治　由于疱疹病毒易通过垂直传播感染胎儿,如孕妇产道发生 HSV-Ⅱ型感染,分娩后可给新生儿立即注射丙种球蛋白予以预防。疱疹性角膜炎患者可用碘苷(IUdR)、阿糖胞苷等滴眼有效,但不能阻止复发。近年来发现无环鸟苷对 HSV 有抑制作用,临床应用无环鸟苷治疗疱疹性脑炎、弥散性单纯疱疹,能缓解症状,但不能防止潜伏感染的再发。

水痘-带状疱疹病毒

水痘-带状疱疹病毒归属疱疹病毒科 HHV-3,与疱疹病毒相同也是一种双股线状 DNA 病毒,只有一个血清型。在鸡胚及一般动物中不生长,但用人胚成纤维细胞或甲状腺细胞培养可以增殖,缓慢产生细胞病变并生成核内嗜酸性包含体和多核巨细胞。

水痘-带状疱疹病毒是同一病毒引起的两种疾病,水痘多发于儿童,带状疱疹多见于成人。两者的差异决定于人体的免疫力,即无免疫力者多患水痘,而免疫力低者则多发生带状疱疹,与病毒的毒力无差别。

水痘　是病毒初次传人无免疫力的人体内引起全身出疹的原发性感染,多见于儿童。病毒经呼吸道传人,随血流播散,潜伏期约 2 周,2 周后患儿全身泛发丘疹、水疱疹和脓疱疹,疹内含有大量病毒。感染细胞内可生成核内嗜酸性包含体及多核巨细胞。皮疹分布主要在躯干部,呈向心性。与天花不同,后者则多见于面部及四肢,呈离心性。水疱退后不留疤痕,故一般病情较轻,偶有并发间质性肺炎及感染后脑炎者。但在患有细胞免疫力缺陷症、白血病、肾脏病的儿童,或用皮质激素、或用抗代谢药物治疗者,以及用放射治疗者患水痘时则极为严重。病程后期,患者体内逐步产生免疫力,血中有中和抗体,可终身免于再发。但病者常易潜伏在感觉神经细胞中,可伺机再发。

带状疱疹　是由潜伏于体内的水痘-带状疱疹病毒复发感染所致,多见于成年人和老年人。病毒潜伏在脑神经的感觉神经节中,当机体受到某种刺激,如发热、局部皮肤受冷、或受 X 线照射、患有某些肿瘤、使用免疫抑制剂以及细胞免疫功能降低时,导致潜伏病毒被激活。在皮肤上沿着感觉神经的通路发生串联的水泡疹,形似带状,故称带状疱疹。最常发生的部位是原先水痘最多侵害的部位,如胸、腹和面部。患水痘后能产生持久免疫力,可免除外源性再感染,但不能防止自身病毒复发带状疱疹。

目前对水痘-带状疱疹的感染尚无特效疗法。未满半岁的婴儿体内含有母体通过胎盘传给的抗体,此时不易感染水痘-带状疱疹病毒。但出生 8—10 个月后,易感性逐步增加,对患儿用干扰素治疗可有一定疗效。

EB 病毒

EB 病毒(EBV)属疱疹病毒科 HHV-4,由 Epstein 和 Barr 于 1964 年在 Burkitt 淋巴瘤的体外培养细胞中发现,故名。在人体的肿瘤细胞中尚未发现 EB 病毒颗粒,但在 Burkitt 淋巴瘤细胞中发现有该病毒的 DNA,并已证明它们在体外适宜条件下可被激活,从而产生

出病毒。分子杂交实验证明，在单核细胞增多症和鼻咽癌细胞中也有 EB 病毒 DNA 的存在。因此，EB 病毒可能与上述两种疾病密切相关。

生物学特性　EBV 的形态结构与单纯疱疹病毒相同，是一种嗜淋巴细胞的人疱疹病毒，只有 B 淋巴细胞才有 EBV 受体。常规方法未能培养成功，但有独特的抗原系统，通常以潜伏形式存于细胞内并可致细胞转化。其抗原系统复杂，已知至少有 33 种多肽，可分二类：一为病毒在潜伏期抗原，包括核抗原（EBNA）及淋巴细胞确定的膜抗原（LyDMA）。EBNA 由病毒基因编码，但非病毒结构蛋白，与病毒增殖无关，在病毒感染后 1—2 日即可检出；LyDMA 是特异性细胞毒 T 细胞的靶抗原，仅能在转化细胞中查到，EBV 感染后早期出现。此抗原引起细胞免疫是机体 B 细胞转化形成恶性淋巴瘤的重要机制。另一类是与 EBV 增殖周期相关的抗原，包括 EBV 早期抗原（EA）、EBV 膜抗原（MA）、EBV 壳抗原（VCA）。

致病性与免疫性　EBV 的感染可分①生产性感染，是指 EBV 感染细胞后，仅存在于一小部分的 B 细胞中。病毒侵入细胞后最先表达的抗原是 EBNA 及 LyDMA，继而才是 EA。EA 能促进 EBV 的 DNA 合成，病毒 DNA 可指令 VCA 和 MA 的形成，最后病毒释放。②非生产性感染，是指病毒进入细胞后即终止于增殖早期，没有病毒核酸的复制，因此也无完整的病毒释放，EBV 可潜伏于 B 细胞中。当这种细胞在体外培养或加入激活剂后，病毒可进行复制而释放完整病毒。由于在非生产性感染中，病毒潜伏于 B 细胞中，在细胞外难以获得游离的病毒。因此，其感染性仅能以细胞转化试验来测定。③潜伏感染，不论在体外的转化细胞或是体内感染，如 Burkitt 淋巴瘤、传染性单核细胞增多症的细胞中，均携带有 EB 病毒。

EBV 感染所致的传染性单核细胞增多症，起病缓慢，伴全身不适，而后发热，咽炎及淋巴结炎，有肝脾肿大。末梢血有特征性非典型大淋巴细胞。肝功多异常，有时可见麻疹样皮疹，通常持续 1—2 周。死亡极少，复发不多。在急性期，除有异嗜性抗体外，还有 EBV 的各种抗体，以 IgG/VCA 和 IgM/VCA 的抗体滴度较高，IgG/VCA 抗体可长期存在。80%病人可有 IgG/EA 抗体，IgM/VCA 和 IgG/EA 抗体可在数月后消失。

临床表现　与 EBV 密切相关的 Burkitt 淋巴瘤有二类，一类在西方国家，80%白种人的 Burkitt 淋巴瘤与 EBV 无关；另一类在非洲的 Burkitt 淋巴瘤则至少有 97%与此病毒相关。原发感染多在 1—3 岁，发病高峰在 6—8 岁。患儿的 IgG/VCA 抗体水平较对照组儿童高 8 倍。约有 3/4 淋巴瘤病人有 IgG/EA 抗体，此抗体的升高表示预后不良。IgG/MA 与 IgA/VCA 抗体滴度相似，若这种抗体滴度突然下降，提示肿瘤复发。

鼻咽癌也与 EBV 密切相关，EBV 亚临床感染极为普遍，中国鼻咽癌发病率高于欧美地区，中国南方为鼻咽癌高发区。中国科研工作者对本病进行了大量的研究，从病毒学、免疫学、流行病学诸方面证明 EBV 与鼻咽癌有密切关系。血清学证明，中国各地人群 EBV 抗体阳性率为 87%—94%，3—5 岁以上年龄组可达 90%—100%。病人血清中 IgG/EA、IgA/VCA 的抗体阳性率分别为 96%和 81.5%，而对照组在 6%以下。IgA/VCA 的检测对该病的早期诊断和评估预后都很有帮助。

诊断　目前多采用血清学技术进行诊断。EBV 感染常检测抗 VCA、抗 EA 和抗 EBNA 进行诊断，需要时亦可检测 EBV 标记，即检测鼻咽部粘膜上皮细胞是否有 EBNA 及 EBV DNA 的存在，常用于 EBV IgA 抗体阳性而未发现有肿瘤的病人做进一步确诊。

巨细胞病毒

巨细胞病毒（CMV）属疱疹病毒科 HHV－5，与疱疹病毒结构相同，对宿主和组织培养细胞有明显的种属特异性。组织培养宿主范围狭窄，人类巨细胞病毒只能在人的纤维母细胞中生长。CMV 的增殖周期相当缓慢，在细胞培养中可形成缓慢、特有的病灶。在体内外常引起感染细胞的肿大，在感染后期，在核内和浆内可出现含有 DNA 的包含体。病毒常潜伏于唾液腺及其他组织。电镜下在感染细胞内除病毒颗粒外，还可见到胞质内特殊的电子致密小体。

CMV 在人群中感染相当普遍，平均约有 90%以上，但多数呈不显性感染，很少有临床症状。CMV 感染的孕妇可通过胎盘将病毒传播给胎儿，这是先天性感染最重要的传播途径。此外，亦可经输血途径、器官移植及医院产房的交叉感染而传播，并形成持续感染，与 Kaposi 肉瘤的形成也有关。

儿童和青年的主要传播途径是口腔，通过接吻可经唾液传播，母亲喂乳可传给婴儿口腔，成年人传播主要是性接触。在同性恋和性传播疾病（STD）患者中有 CMV 抗体、病毒尿症和有症状者发生率在同性恋中也高于异性恋者，疑有 STD 或过去有淋病史妇女，其 CMV 抗体阳性率要较常规妇科检查和无淋病史的妇女为高。AIDS 患者亦有 89%CMV 感染。

先天性 CMV 感染在新生儿感染中，CMV 是先天性感染最常见的病毒，但大都无临床症状，仅有 5%—10%为有症状者。在先天性 CMV 感染中主要表现为巨细胞包含体病，轻者呈隐性感染，重者可造成流产、死胎或出生后数日内死亡。亦可表现为早产、低体重或各种不同的先天性异常，如腹股沟疝、多囊肾或心脏瓣膜缺损等。典型的新生儿巨细胞包含体病主要表现为黄疸、紫癜和肝脾肿大等；亦常出现小头、耳聋、脉络膜视网膜炎等。病程呈慢性，常可引起精神和生长发

育迟缓。

后天感染很普遍，随患者年龄大小而异。单核细胞增多症是有症状的获得性 CMV 感染的主要特征。它是一种嗜异性抗体阴性的单核细胞增多症，常可原发或输血后发生。临床症状主要表现为发热、扁桃体炎、全身淋巴结病、脾大、白细胞增多及循环淋巴细胞数增高，并伴有非典型淋巴细胞。其他症状尚有肝大和肝功不全等。多数病例均发生在 30—40 岁之间。

用尿、唾液、活检组织和尸体各器官、白细胞等接种成纤维母细胞可分离培养出巨细胞病毒。细胞出现病变后表现为细胞肿胀，核内有包含体。血清学诊断主要应用免疫荧光技术、酶联免疫吸附试验检测特异的 CMV-IgM 抗体可以早期诊断。

人疱疹病毒 6 型

人疱疹病毒 6 型（HHV-6）属疱疹病毒科。1986 年 Salahuddin 等从淋巴细胞增生异常病人中分离出一种新病毒，最初发现该病毒在 B 淋巴细胞中增殖并产生细胞病变，故命名为“人类嗜 B 淋巴细胞病毒（HBLV）”。由于 HBLV 的形态结构与人类其他疱疹病毒相似，但血清学和分子生物学特征却有明显的不同，1988 年 Gerhard 遂将 HBLV 归属疱疹病毒科 HHV-6。HHV-6 是一种能对许多 T、B 淋巴细胞系及神经源性细胞系有广泛亲嗜性人疱疹病毒类病毒。已知它能在新鲜脐血单核细胞中增殖，主要感染 CD4 细胞，与抑制机体细胞免疫有关。

HHV-6 形态与结构与其他疱疹病毒类似，其核酸为双链 DNA，基因组约 170kb。它在人体内主要感染不成熟的 $CD4^+$T 细胞，病毒的 T 细胞嗜性及其他特征提示 HHV-6 属 γ-疱疹病毒类。已证明，HHV-6 抗原性与其他疱疹病毒的抗原性不同。在病人血清中可查到 HHV-6 包膜抗体及抗 HHV-6 内部结构的抗体。

HHV-6 感染非常普遍。血清流行病学调查表明，健康成人中约 60%—90% 有 HHV-6 感染的证据，且推测多发生于 2 岁前。由于在 HHV-6 感染的急性期常可发现病毒颗粒，而在恢复期或抗 HHV-6 抗体阳性的健康人中，很难分离到病毒，却能检测到病毒核酸，说明 HHV 初次感染后，可能潜伏在机体中，但病毒潜伏的部位尚不明确。1988 年 Pietroboni 等从抗 HHV-6 抗体阳性个体唾液中分离到病毒，提示唾液可能是病毒传播的一种途径。而 Fox 等在 1990 年用原位杂交和免疫组化等方法检测腺体组织中 HHV-6 DNA 和特异性抗原时，发现全部 9 份下颌下腺标本和 25% 腮腺标本结果阳性。由此推测，唾液腺组织可能是 HHV-6 增殖和潜伏的场所。1991 年 Kondo 等在婴儿红疹和健康成人外周血中，用 PCR 法检测到 HHV-6 DNA，并发现病毒核酸主要位于单个核细胞中。此外，还用 HHV-6 感染体外培养 7d 后的成人单核细胞，观察到病毒在该细胞中复制，但如细胞培养超过 1 个月，则能查到病毒 DNA，却检测不到病毒的特异性抗原或其他增殖证据，提示 HHV-6 可能潜伏在单核细胞中。

人是 HHV-6 感染的唯一宿主。婴幼儿 HHV-6 抗体阳性率在 6 个月内逐渐下降，其后 1 岁又上升接近正常人水平。感染主要发生在 1 岁以下的婴幼儿，且多为隐性感染。现在普遍认为，HHV-6 是婴儿红疹的主要病因。婴儿红疹是婴儿期的一种常见病，主要表现为高热和伴随出现的皮肤红疹，症状一般较轻，严重时可发生惊厥。在婴儿红疹的急性期，可从患儿的外周血单核细胞中分离出 HHV-6，血清中抗 HHV-6 IgM 阳性，恢复期 IgG 抗体滴度较急性期有 4 倍升高。1990 年 Irving 等报道 8 例 HHV-6 急性感染的患儿，4 例为婴儿红疹，另 4 例病情严重，其中 1 例脑炎，3 例肝脾严重肿大。同年中国台湾也报道 HHV-6 活动性感染所致的血细胞吞噬细胞综合征（haemiophagocytic syndrome）。这是一种主要危及儿童的严重疾病，已知人类疱疹病毒，尤其是 HCMV、EB 病毒与之相关。在该患者的外周血中抗 HCMV、EB 病毒和腺病毒抗体均阴性，而抗 HHV-6IgM、IgG 阳性，并且从单核细胞中分离到 HHV-6。随后将病毒感染脐血单个核细胞，出现了 HHV-6 典型的病变效应。此外，尚有 HHV 感染引起婴儿重症肝炎的报道。

成人原发性 HHV-6 感染多无症状或仅有轻微症状。从 AIDS 病人及淋巴细胞增生异常的病人中能分离到 HHV-6，但其关系尚未明确。此外，HHV-6 感染还与某些慢性疾病和自身免疫病有关，如慢性疲劳综合征，类肉瘤及角膜结合膜干燥综合征。在器官移植的病人中也可发生 HHV-6 的感染，影响病人的恢复。

虫媒病毒

虫媒病毒（arbovirus）是一群通过吸血的节肢动物叮咬易感动物而传播疾病的病毒，故又称节肢动物媒介病毒。在国际虫媒病毒中心登记的已有 504 种，其中 100 多种已被证实可引起人类疾病。虫媒病毒所致疾病具有明显的季节性和地方性，大多数是自然疫源性疾病，其中许多是人畜共患病。到目前为止，中国流行的并经病毒分离证实为虫媒病毒感染的疾病，有流行性乙型脑炎、森林脑炎、登革热及新疆出血热四种。随着新开发区不断扩大，新的虫媒病毒不断出现，应加以重视。

虫媒病毒在病毒分类中虽分属于 13 个不同病毒科，如披膜病毒科（Togaviridae）、布尼病毒科（Bunyaviridae）、沙粒病毒科（Arenaviridae）等，但它们也具有一些

共同特性;病毒颗粒呈球形,直径多数为 30—50nm,少数较大为70—130nm。病毒核心为单股RNA,分子量3×10^6,核心外有立体对称性衣壳,最外层为脂蛋白包膜,包膜表面具有由糖蛋白组成的血凝素突起。病毒能在细胞培养中增殖,Vero 细胞、BHK21 和鸡胚成纤维细胞对大多数虫媒病毒敏感,节肢动物细胞也可用于增殖虫媒病毒。病毒在细胞质内增殖,出现细胞病变或者细胞病变不明显而需要用血吸附试验证实。病毒增殖后以出芽方式释放。由于病毒具有血凝素,因此许多虫媒病毒都有凝集红细胞的作用,不同虫媒病毒血凝作用的最适 pH 值不同,一般在 pH 6.0—7.0 之间,血凝作用的温度要求也不同,有的是 4℃而另一些则要求 37℃。病毒对热、酸、紫外线,乃至对乙醚、氯仿、去氧胆酸钠都不稳定。实验动物中乳鼠对病毒敏感,乳鼠接种病毒后,可出现动作失调痉挛、麻痹、死亡,常用乳鼠以分离病毒。虫媒病毒在节肢动物体内增殖,可长期携带病毒但对节肢动物不致病,叮咬易感动物后造成传播,因此节肢动物既是传播媒介,又是贮存宿主。

流行性乙型脑炎病毒(epidermic type B encephalitis virus) 简称乙脑病毒,是流行性乙型脑炎(简称乙脑)的病原体,属披膜病毒科黄病毒属。1934 年由日本首次分离到。

乙脑病毒具有典型的虫媒病毒特性,为小球形病毒,核心是单负股 RNA,蛋白壳体外有脂蛋白包膜,包膜上有糖蛋白刺突,在 pH6.0—6.5 具有血凝作用。对地鼠肾、猪肾等原代细胞可引起细胞病变,对 C6/36 蚊传代细胞能造成持续感染而不引起明显的细胞病变。最敏感的实验动物是小鼠、乳鼠,脑内接种后出现神经系统兴奋性增高,肢体痉挛,最后麻痹而死亡。病毒抗原性稳定,不同地区,不同时期分离的病毒株无明显差别。脂溶剂与氧化剂可使病毒灭活。

乙脑是亚洲的一种严重的传染病。中国自 50 年代起就进行了大规模的调查研究,结果表明三带喙库蚊是乙脑的主要传播媒介,猪是乙脑病毒传播的重要中间宿主或扩散宿主,是三带喙库蚊主要吸血对象之一。蚊感染病毒后,病毒在蚊唾液腺和肠内增殖,病毒浓度增高,此时蚊虫叮咬猪等家畜,可引起感染,感染动物一般只有短暂病毒血症,并无明显症状。这样的动物就可成为更多蚊感染病毒的传染源,带毒的蚊虫再叮咬易感动物造成蚊→动物→蚊→动物的不断循环,如果在这过程中蚊虫叮咬人则可感染人。人受乙脑病毒感染后,绝大多数人终止于神经外感染获得免疫而表现为隐性感染。患脑炎者仅仅是少数,病毒通过血脑屏障进入神经细胞内增殖,并迅速在神经细胞间扩散,引起细胞病变,出现临床症状。防蚊和灭蚊是预防乙脑的关键。但是灭蚊有相当大的困难,因此在易感人群中大规模进行乙脑疫苗接种是预防乙脑的重要环节。1968 年以来中国应用的灭活疫苗是将病毒接种于地鼠肾组织培养液用甲醛灭活制成,保护率达 60%—90%,乙脑发病率明显下降。

森林脑炎病毒 又称蜱传脑炎病毒(tick - borne encephalitis virus),是与乙脑病毒同科同属病毒,因此生物学特性近似,是引起森林脑炎的病原体。在中国的西北和东北林区有过流行。森林脑炎病毒通过蜱传播,病毒在蜱体内增殖并能经卵传代,也能由蜱携带越冬,所以蜱又是该病毒的贮存宿主。人进入林区被蜱叮咬后受到感染,出现脑炎症状,是一种自然疫源性疾病。预防以灭蜱和防蜱叮咬为主。近年来发现病毒还可通过胃肠道传播,食入带病毒的乳品而感染,值得注意。

登革热病毒(Dengue virus) 是登革热的病原体,也是属于披膜病毒科黄病毒属。可分 1、2、3、4 四个血清型。可用蚊虫传代细胞(C6/36 株)及地鼠肾原代细胞培养,病毒在蚊体中可增殖,蚊叮咬人后可将病毒传播给人,经 5—8 日潜伏期后,出现高热、头痛、肌肉关节痛,皮疹甚至有出血现象。受病毒感染后可获得终生免疫,因此感染者多为儿童。

登革热是一种蚊媒引起的急性传染病,主要传播媒介是伊蚊。因此多在热带、亚热带地区流行。中国南方地区也发生过流行,80 年代在广东、广西及海南省等地区发生暴发流行。灭蚊防蚊是主要预防措施,疫苗尚处于研究阶段。

新疆出血热病毒(Xinjiang hemorrhagic fever virus, XHFV) 是 1965 年从中国新疆塔里木盆地出血热患者的血液和脏器及当地捕获的亚洲璃眼蜱中分离到。现已确定归属于布尼亚病毒科的内罗病毒属(Nairovirus)(见“流行性出血热病毒”条)。

狂犬病病毒

狂犬病病毒(rabies virus)是狂犬病的病原体。该病毒属弹状病毒科。外形似子弹,大小为(65—80nm)×(130—240nm),中心是单负链 RNA,分子量为 4.6×10^6,外绕以螺旋对称排列的蛋白质衣壳,表面有脂蛋白包膜,包膜上有糖蛋白 G 组成的钉状刺突,称血凝素,具有凝集鹅、雏鸡红细胞的性能,也是与宿主细胞受体结合的部位。

特性 狂犬病病毒宿主范围很广,能感染人和温血动物(犬、猫、狼、狐狸、牛、马、猪、羊、兔、小鼠、蝙蝠等)。病毒在宿主的中枢神经细胞浆内增殖时,衣壳中核蛋白和细胞浆的基质形成嗜酸性包含体,称内氏小体(Negri body),呈圆或椭圆形,直径 2—30μm,在诊断上很有价值。病毒可在组织培养中增殖,在鸡胚、鸭胚、地鼠肾细胞中增殖病毒滴度,不引起细胞病变,需用荧光抗体染色以示病毒的存在,病毒在二倍体人胚

肺纤维母细胞内,经适应传代后病毒滴度增高。

在组织内的狂犬病病毒抵抗力强,置于室温或4℃其传染性可保持1—2周,若存放于中性甘油中,在室温可保存数周,在4℃环境可保存数月。病毒对物理化学因素均较敏感,加热、紫外线照射、强酸、强碱、甲醛、升汞、碘、乙醇、乙醚等都可灭活病毒,肥皂水、去垢剂及季铵盐类化合物也有杀灭病毒作用。

长期来认为狂犬病病毒不同毒株,抗原性相仿,只有一个血清型,但毒力可发生变异。从自然感染的动物体内分离得的狂犬病病毒称野毒株或街毒株,其特点毒力强,接种动物后,潜伏期长,自脑外部位接种后容易侵入脑组织和唾液腺内,在感染的神经组织内易发现包含体。若把野毒株连续在家兔脑内传代,经50代后,对家兔致病的潜伏期逐渐缩短,从最初的2—4周缩短为4—6d,继续传代时,潜伏期不再缩短,这种狂犬病病毒称为固定毒株。固定毒株对人及犬的致病力减弱,脑外接种后不能侵入脑内增殖,不引起狂犬病。早年巴斯德曾用固定毒株制成减毒活疫苗,用以预防狂犬病。近年来用狂犬病病毒的单克隆抗体研究各地区的狂犬病病毒株,发现存在不同的糖蛋白抗原,这些差异虽不显著,但有可能使狂犬病疫苗的免疫效果受到影响。

致病性与免疫性　狂犬病主要在狐狸、狼、豺、蝙蝠等野生动物中不断传播,犬、猫等家畜接触野生动物而被感染。人的直接传染源主要是犬,约占90%,其次为猫,偶而为野生动物及其他家畜。传染途径主要通过狂犬病动物咬伤或以舌舔入的皮肤。当有大量密集感染的蝙蝠时,病毒可存在其分泌物中造成气雾而经呼吸道吸入引起感染。狂犬病发病前5d,唾液中可带病毒,人被咬后,病毒经感染动物的唾液由皮肤伤口进入人体,一般经过1—3个月后发病,但也有短至1周,长达数年才出现症状者,潜伏期的长短决定于被咬伤部位与头部的远近、伤口深浅及病毒的数量。病毒先在局部组织细胞内增殖,然后沿感觉神经末梢上行至脊髓神经节,在该处病毒大量增殖并进入脑内引起中枢神经系统大面积感染,继之又沿神经纤维扩散到许多组织器官,包括唾液腺、泪腺、视网膜、角膜,嗅神经终板、味蕾、皮脂腺、毛囊、心肌、骨骼肌、肺、肝和肾上腺。在病程早期,患者有发热、头痛、乏力,伤口处周围刺痛感、流涎、流泪,继而表现兴奋性增强症状,精神紧张,谵妄,全身痉挛,吞咽或饮水时喉头肌肉痉挛,甚至闻水声或其他轻微刺激均可引起咽喉肌痉挛和呼吸困难,故又名恐水病,这是狂犬病所特有的症状。兴奋性持续3—5d后转入麻痹,昏迷,呼吸及循环衰竭而死亡,死亡率几乎达100%。由于狂犬病病毒感染的潜伏期很长,故在发病时常已有抗体存在,但狂犬病病毒的扩散由细胞到细胞,特别在中枢神经系统实质细胞内,抗体未能接触病毒,抗体的保护作用受到抑制。

肝炎病毒

肝炎病毒是病毒性肝炎的病原体,根据流行病学和临床特点,肝炎病毒有5种以上:甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒及戊型肝炎病毒等。甲型肝炎病毒属小核糖核酸病毒科,为肠道病毒72型,主要经粪-口途径传播。乙型肝炎病毒属于一类独特的嗜肝DNA病毒科,有特殊的生物学、致病性与免疫特性。丙型和戊型肝炎病毒原是非甲非乙型肝炎病毒。经输血途径传播的一类称丙型肝炎病毒;经粪-口途径传播的一类称戊型肝炎病毒。丁型肝炎病毒需要嗜肝DNA病毒的辅助才能完成其增殖周期,故是一种缺损病毒,常与乙型肝炎病毒共感染。

甲型肝炎病毒(hepatitis A virus,HAV)　HAV呈球形,直径约27nm,核心有一单股正链RNA,约7400个核苷酸残基。RNA除决定病毒的遗传特性外,并具mRNA的功能,有传染性。核酸外包绕一层蛋白质衣壳,由32个壳粒排列呈二十面体对称。衣壳含VP_1、VP_2、VP_3及VP_4 4种多肽。VP_1是中和抗体的主要结合部位。

HAV已成功地在猴、肾、二倍体人胚成纤维母细胞中增殖,但增殖速度慢,无细胞病变,需培养3—4周后用荧光抗体染色可检出细胞及培养液中病毒抗原。通过连续传代培养,病毒增殖周期明显缩短。此病毒的易感动物只有绒猴和黑猩猩,实验感染后症状及病理变化均与人患甲型肝炎相似。实验动物只用于甲型肝炎病毒发病及免疫机制的研究,以及疫苗效果及安全性的考核。

HAV抵抗力较强,在外界可存活1个月。加热100℃ 5min或用甲醛溶液、含氯石灰、次氯酸钠等处理病毒可使其灭活。

HAV大多数为隐性感染,仅少数为显性感染,多见于儿童及青年。病毒随患者粪便排出体外,通过污染水源、食物、海产品等传播,可造成散发性或暴发流行。HAV的病毒血症时间较短,故通过输血或注射方式传播较为少见。

HAV侵入人体后,先进入肠粘膜和局部淋巴结增殖,继而进入血流形成病毒血症,最终侵犯肝脏,在肝细胞内增殖。患者经15—50d潜伏期表现发热、乏力、食欲差,继之肝脏肿大有压痛,肝功能异常,部分患者出现黄疸。造成肝细胞损害的原因,除病毒在肝细胞增殖外可能与机体免疫应答的异常有关。多数患者2—3个月内完全康复,少数病例可延至6个月,未见有转为慢性的报道。

甲型肝炎病后可获得较持久的免疫力。在病程早期血清中出现特异性IgM抗体,随之出现IgG并可维持多年。IgM与IgG均有中和作用,由于HAV为非溶细胞型病毒,推测细胞免疫在抗感染中也有一定作用,

但目前尚少实验根据。

甲型肝炎的临床表现与其他型肝炎相似,故微生物学辅助诊断甚为重要。早期 HAV IgM 抗体阳性或急性期和恢复期双份血清前后抗体水平升高 4 倍或 4 倍以上均可确诊。常用的方法有酶联免疫吸附测定和固相放射免疫测定。此外,免疫粘附血凝试验也可用于检测病毒抗原或抗体。病程早期取患者粪便经离心处理后,做免疫电镜寻找甲型肝炎病毒颗粒,用核酸分子杂交及 PCR 技术检测标本中 HAV 的核酸等都是敏感、快速的诊断法。

HAV 的减毒活疫苗及灭活疫苗均在研制中,均已获得了良好的结果,其中毛江森等制备的 HAV H_2 减毒活疫苗效果最好。H_2 减毒活疫苗毒株来自一病人粪便,用新生猴肾分离传代,最后适应于人胚肺二倍体细胞,利用细胞传代及较低温度增殖而获得的减毒株,经猴体安全试验,选出了一株既无毒力,而抗原性又较好的减毒株,并用这一毒株制成了 H_2 减毒活疫苗。人体试验显示,接种后其粪便无明显的排毒或明显低于野毒感染者,安全性与抗原性均明显优于已往所研制的减毒活疫苗。目前从已接种的人群中观察,均可在 3 周产生中和抗体。

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)　1970 年 Dane 首先发现 HBV,故又名 Dane 颗粒。病毒呈球形,直径为 42nm,具有双层衣壳,外衣壳相当于一般病毒的包膜,含有 HBV 的表面抗原(HBsAg),用去垢剂处理 Dane 颗粒破坏外衣壳,暴露出二十面体对称的核心结构,其直径为 27nm,其表面为病毒的内衣壳,具有 HBV 的核心抗原(HBcAg)。核心内部有 DNA 和 DNA 聚合酶。HBV DNA 有着特殊的分子结构,分子量为(1.6—20)$\times 10^6$,呈双链环状,其长链(L-链)长度恒定,约 3200 个核苷酸残基,或环状,较完整,仅有一个固定的小缺口。另一股为短链(S+链),在 DNA 聚合酶的作用下,短链形成长短不一的核苷酸链,因此双链中有一段为单链区。长链有 6 个可读框(ORF),已知 4 个编码病毒蛋白分别称为 S、C、X 和 P 基因区。S 基因区中有 S、前 S_2、前 S_1 基因,分别编码 HBsAg、前 S_2 及前 S_1 抗原。C 基因区有 C 基因和前 C 基因,C 基因编码 HBeAg,C 基因与前 C 基因共同编码 HBV 的 e 抗原(HBcAg),X 基因编码 X 抗原(HBxAg)。P 基因的基因产物是 HBV DNA 聚合酶,具有逆转录酶的活性。

HBV 抗原成分较复杂。①HBsAg:是含脂糖蛋白,蛋白质占 40%—70% 而脂肪约为 25%,HBsAg 对理化因素的抵抗力强与含有较多脂肪有关。HBsAg 具有多种特异性抗原组分,包括共同抗原决定簇 a 和两组型特异抗原决定簇 d/y 及 w/r,按不同组合构成 HBsAg 亚型,其基本亚型有 adr、adw、ayr、ayw 4 种,多型抗原如 adyw 和 adyr 也可能存在。亚型与地理分布及遗传因素有关。中国沿海东南地区以 adr 型为主,广西以 adw 型为主,西藏以 ayw 型占优势。欧美国家以 adw 为主,而非洲大陆和地中海、中东地区以 ayw 为主,ayr 则很罕见。HBsAg 是判断受到 HBV 感染的指标之一,在患者血清中以三种不同形式存在,最多见的是直径 22nm 球形小颗粒,其次是由球形小颗粒串连成直径 22nm 长 50—700nm 不等的管形颗粒,以及完整的直径 42nm Dane 颗粒表面 HBsAg。HBsAg 有免疫原性,能激发机体产生抗表面抗原的抗体。此抗体有防御 HBV 感染作用,各型间因有共同抗原 a,故有一定的交叉免疫。②HBcAg:主要成分为蛋白质,因在 Dane 颗粒核心部位,故在患者血循环中不易检测到,HBcAg 免疫原性强,引起机体产生的抗核心抗体(抗-HBc)量多而持久,在乙型肝炎恢复后 IgG 型抗-HBc 仍可存在多年。据认为抗-HBc 仅反映病毒的复制而与保护力无关,但近年来已有一些证据认为抗-HBc 有免疫调节作用。如血清中有高效价抗-HBc,特别是 IgM 型抗-HBc,表示 HBV 处于增殖状态,是传染性指标之一。③HBeAg:是一种可溶性蛋白质,由前 C 基因表达的氨基酸连接于 C 基因产物肽链的 N 端,形成信号肽,信号肽激活 C 基因产物 C 末端蛋白酶样结构,改变肽链结构形成可溶性蛋白,分泌到细胞外成为 HBeAg。根据 HBeAg 抗原性不同有 e_1、e_2、e_3 三种亚型,在血循环中 HBeAg 与 HBV DNA,DNA 聚合酶消长一致。HBeAg 阳性母亲引致母婴间传播率远远高于 HBeAg 阴性者,故 e 抗原存在可作为 HBV 增殖及血清具有高度传播染性的一个指标。HBeAg 能激发机体产生抗 e 抗体(抗-HBe),过去认为抗-HBc 阳性,也是病人恢复的一个指标,但有些地区(亚洲、地中海区)抗 HBc 阳性者仍可有病毒在活跃地复制。④HBxAg:由 154 个氨基酸残基组成的 X 蛋白,其意义尚不清楚,HBxAg 可诱导产生抗-HBx。通过 X 基因克隆的研究发现 HBxAg 具有反式激活作用,可能在原发性肝癌的发生发展中起作用。⑤前 S 抗原:用蛋白质印迹法分析,HBsAg 有 P24、GP27、GP33、GP36、P39、GP42 六种多肽,S 基因表达的 226 个氨基酸呈 P24、GP27 二种 S 肽链,前 S_2 基因表达的 55 个氨基酸连接在 S 肽链的 N 末端,组成 GP33、GP36 肽链,称前 S_2 抗原。前 S_1 基因表达的 119 个氨基酸,连在前 S_2 肽链 N 末端,组成 P39、GP42 肽链,称前 S_1 抗原。前 S_1、前 S_2 抗原在感染早期出现,消失快,亦可作为传染性指标之一。前 S 抗原免疫性强,机体所产生的抗前 S 抗体有中和作用,如前 S 抗原持续不消失,相应抗体不出现,提示可能转为慢性肝炎故又是估计预后的标志。

用组织培养分离 HBV 尚未成功。但已获得转染细胞株,用克隆 HBV DNA 转染人肝癌细胞株,病毒在细胞内增殖,分泌 Dane 颗粒及其抗原,为研究病毒增殖、筛选药物等提供有利条件,黑猩猩是 HBV 唯一的敏感动物,但来源困难,价格昂贵,难以广泛采用。近

年来发现土拨鼠、地松鼠及鸭中有与人乙型肝炎病毒极相似的乙型肝炎病毒,其中有的能使动物发生持续性感染,甚至可诱发肝癌,是用以研究 HBV 分子生物学特性及发病机制的良好动物模型。

HBV 对外界环境抵抗力强。对低温、干燥、紫外线和一般消毒剂均耐受。常用高压蒸气灭菌、100℃煮沸 10min、含氯石灰、过氧乙酸及次氯酸钠浸泡等方法使病毒灭活。

HBV 是乙型肝炎的病原体,发病率高,其特点为病情差异大,表现为无症状携带、急性肝炎、慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎、暴发性肝炎等。急性感染后,约 10%患者演变为慢性,部分发展至肝硬化。通过母婴传播,婴儿在出生后即可获得感染,约 90%可持续携带病毒。世界上 HBV 携带者已达 2 亿多,而中国占 1 亿以上。乙型肝炎的主要传染源是病人和无症状携带者。主要通过输血、注射传播及母婴垂直传播,唾液、昆虫、性交等也可能传播 HBV。

HBV 进入机体,通过淋巴、血流最后定位于肝脏,在肝细胞内增殖。近年来用核酸杂交技术发现脾脏、胆管内皮细胞,血管内皮细胞,平滑肌细胞和白细胞内也有少量 HBV 存在。一般认为病毒在肝细胞内增殖但不引起细胞病变。感染 HBV 的肝细胞膜上有 HBeAg、HBeAg 等抗原表达,可被机体的免疫系统所识别,引起一系列的免疫应答。病毒抗原致敏的 T 杀伤细胞或抗体介导的 K 细胞对胞膜表面带有病毒抗原的靶细胞可发生杀伤效应以清除病毒,但同时造成肝细胞的损伤。有人认为,细胞免疫功能的强弱与临床过程的轻重和转归有密切关系。当机体 T 细胞免疫功能正常,受病毒感染的肝细胞数目不多时,致敏 T 杀伤细胞杀伤受染肝细胞,同时有效地杀灭了细胞内的病毒,可在抗 - HBs 作用下进一步被清除。受损的肝细胞很快被修复,临床表现为急性肝炎。相反,若受病毒感染的肝细胞多面范围广,机体细胞免疫反应性偏高,则免疫反应的结果引起大片肝细胞损害,临床上表现为暴发性肝炎。当机体的细胞免疫功能低下,免疫反应不足以完全破坏被感染的肝细胞或不能产生有效的抗 - HBs,病毒可持续存在于肝细胞内构成临床上的慢性肝炎。如病情迁延,甚至可发展为肝硬化,而有的病人也可演变为肝癌。从母婴传播而感染者,机体往往对 HBV 产生免疫耐受,不产生对 HBV 的免疫应答,以致病毒长期存在于体内,不出现或出现轻微的免疫性损害,临床上表现为无症状携带。此外,在部分乙型肝炎患者血循环中,可检出 HBsAg 的免疫复合物,免疫复合物沉积于肾小球小血管基膜、关节的滑液囊激活补体释放各种活性物质造成组织损伤。患者常伴有肝外损害,表现为肾小球肾炎、皮疹结节性多发性血管炎、关节炎等。如免疫复合物沉积于肝内,致毛细血管栓塞,导致急性肝坏死。在慢性活动性肝炎患者中也出现自身抗原的免疫应答造成肝细胞损害,受染肝细胞肝特异性脂蛋白暴露,引起自身免疫应答。主要通过依赖抗体介导的 K 细胞杀伤作用造成肝细胞损害。HBV 的免疫应答除造成肝细胞损害外也有防御作用,已肯定有保护作用的是抗 - HBs,与病毒可特异地结合,使病毒失去侵入易感细胞的能力。但抗 - HBs 出现迟,一般在发病后 3—6 个月在血清中出现。目前认为抗前 S 抗体出现早,也有中和病毒使其失去感染性作用。抗 HBs、抗前 S 只能清除细胞外的病毒,而杀灭细胞内病毒需依赖细胞免疫及体液免疫的联合作用。近来还发现乙肝病毒有突变株,当病毒前 C 区突变导致前 C 区出现终止密码子,使病毒不能表达 HBeAg,则病毒可逃避机体对 HBeAg 的细胞与体液免疫,病毒从而得以持续于肝细胞内。

乙型肝炎的临床表现与其他型肝炎难鉴别。须有实验室检查以辅助确定。对于检测 HBsAg、HBeAg、HBcAg 三种抗原抗体系统的方法已有多种。对 HBcAg 一般用免疫荧光或免疫酶标染色法检测肝组织内的存在情况,其他抗原及抗体均用血清学方法检测。目前常用的敏感性高的有酶联免疫吸附试验、固相放射免疫试验、反向被动血凝试验及免疫粘附血凝试验。前 S_1 及 S_2 抗原抗体系统的检测方法也在逐渐建立。近年来建立了乙肝病毒核酸分子杂交技术,用核素或非放射性生物素标记的乙肝病毒 DNA 探针检测标本中相应的病毒核酸存在情况。主要方法有:血清斑点杂交法测微量血清中病毒核酸,方法简单,敏感性高,特异性强;DNA 印迹法,检测组织中的病毒核酸并能了解核酸游离或整合;原位杂交法用于细胞中核酸定位。最近还发展了 PCR 法,可检出微量乙肝病毒核酸。

控制乙型肝炎的重点在于使用安全有效的疫苗,以阻断母婴传播及提高易感人群的免疫力。虽然乙肝病毒尚未能在细胞培养中增殖,但利用携带者血浆为来源提取 HBsAg 制备疫苗,从抗体产生情况以及现场试验均证明血源疫苗安全有效,是预防乙型肝炎的有效措施。血源疫苗剂量为 10—20μg,0、1、6 月共注射 3 次,可获得抗 - HBs 阳转率达 90%以上,应用高效价抗乙型肝炎免疫球蛋白(HBIg)及疫苗对新生儿作被动 - 主动免疫,可有效地阻断母婴间的传播。另外将乙肝病毒编码 HBsAg 区的基因克隆入酵母菌制备的基因工程疫苗在中国及国外已被试用、免疫效果与血源疫苗相似。

丙型肝炎病毒(HCV) 在 70 年代初期发现部分输血后肝炎的病例中,经用血清学方法检测,无甲型或乙型肝炎病毒抗原存在,其抗原性也与甲、乙型肝炎病毒无交叉反应,称此类病毒为非甲非乙型肝炎病毒。1989 年国际肝炎会议定名为丙型肝炎病毒。

丙型肝炎病毒主要经血传播,极易转成慢性肝炎,与原发性肝癌和肝硬变的关系十分密切,且可与乙型

肝炎混合感染。HCV是一类单股正链RNA病毒，具有病毒包膜及刺突结构。病毒颗粒在肝细胞中直径为36—40nm，在血中为36—62nm，在血循环中病毒效价低，在电镜下不易见到。病毒颗粒可经超离心沉淀，其沉降系数为140S。在蔗糖中的浮密度为1.0—1.1g/ml。病毒基因组呈线状，长度约为10kb，编码3024—3011个氨基酸，仅有一个可读框，缺乏3′-端多聚腺苷酸。已归属披膜病毒科黄病毒属。其多蛋白序列中包含有核心蛋白(C)，包膜蛋白(E)，非结构蛋白1—5(NS1—5)等结构及功能蛋白。HCV有较高的突变率，存在各种型别，这些型别的分布具有明显的地理差别。组织培养分离病毒尚未成功，但能感染黑猩猩，并能连续传代。在已感染的肝细胞核内有圆形病毒样颗粒，浆内有特征性管状结构。HCV对紫外线、β丙酸内酯、氯仿、甲醛溶液、次氯酸等均敏感。

HCV主要经血传播，注射血制品、针刺传播，也可因血透析、移植、母婴接触传播。一般临床症状较轻，多见有黄疸，且易发展成慢性，部分患者可演变为肝癌。

用基因克隆的纯化抗原检测丙型肝炎病毒的抗体已经成功。目前尚无丙型肝炎疫苗，预防措施只能着重于传染源的管理及严格消毒注射用品等。

丁型肝炎病毒(HDV)　1977年意大利学者Rizzetto发现在某些慢性乙型肝炎患者肝细胞内存在一种新的致病因子，称δ因子。通过动物实验证明δ因子必须依赖乙型肝炎病毒或其他嗜肝DNA病毒感染才能增殖，故是一种缺损病毒。1983年后命名为丁型肝炎病毒。此病毒呈球形，直径35—37nm。核心含一单链环状RNA和丁型肝炎病毒抗原(HDAg)，其外包以乙型肝炎病毒的HBsAg。

丁型肝炎病毒感染呈世界性分布，但主要分布于南意大利和中东地区，亚洲发病率低。病毒主要通过注射和针刺传播。丁型肝炎病毒的感染需有乙型肝炎病毒感染的基础，表现为两种病毒同时感染，称共感染(coinfection)，或在慢性乙型肝炎或无症状携带基础上再感染丁型肝炎病毒称重叠感染(superinfection)。丁型肝炎病毒在肝细胞内增殖，直接造成肝细胞损害，使乙型肝炎患者感染丁型肝炎病毒后症状加剧，病情恶化。50%暴发性肝炎伴有丁型肝炎病毒重叠感染。HDAg主要存在于肝细胞核内，外周血中很少存在，且为时短暂，故在血循环中不易测及，但可测到抗HD，抗HD先是IgM型，一个月后达高峰，随之很快下降。IgG型抗体出现较迟。抗HD无清除病毒的作用，在慢性丁型肝炎患者血清内可高效价存在，其意义尚不清楚。

疑伴有丁型肝炎病毒感染者可用酶联免疫吸附试验测血清中抗HD，用免疫荧光抗体法检测肝组织中HDAg，也可用核酸分子杂交技术检测病毒的核酸。

戊型肝炎病毒(HEV)　1989年国际肝炎会议正式命名，由此病毒引起的病称为戊型肝炎。HEV为单股正链RNA病毒，无包膜，为球形二十面体对称颗粒，直径27—34nm，表面有针状突起和缺蚀结构。一般认为属杯状病毒科(Caliciviridae)。病毒基因中有3个可读框(ORF)，ORF-1编码RNA复制酶和NTP结合蛋白(类螺旋酶)，后者在复制过程中有复合链解螺旋作用；ORF-2编码病毒结构蛋白如衣壳蛋白；ORF-3编码病毒特异性的免疫反应抗原。

戊型肝炎主要由水源或食物被粪便污染而暴发流行，以侵犯青壮年为主。HEV食入后经血液进入肝细胞复制增殖，将其抗原表达在肝细胞表面，引起免疫应答。潜伏期10—60d，表现为亚临床型和临床型。临床表现似甲型肝炎，病程一般为4—8周，为自限性疾病，不发展为慢性肝炎，少数患者表现为重症肝炎。孕妇患戊型肝炎易致重症，死亡率高达15%—20%。

HEV检测主要靠免疫电镜，目前较多用酶联免疫吸附试验检测HEV抗体而诊断。尚可用蛋白质印迹法检测抗HEV或PCR检测HEV-RNA。

流行性出血热病毒

流行性出血热病毒是引起流行性出血热的病原体，在分类上包括多种不同的病毒。在中国已发现有汉坦病毒(Hantaan virus)和新疆出血热病毒。

汉坦病毒　汉坦病毒是流行性出血热主要的病原体。1976年李镐旺首先从韩国汉坦河畔流行性出血热疫区的黑线姬鼠肺组织分离出病毒，1978年又从患者血清中分出，称朝鲜出血热病毒。以后从中国、日本、前苏联等10余个国家相继都分离到类似病毒，现已将其归属于布尼雅病毒科(Bunyaviridae)的一个新属，称汉坦病毒属(Hantavirus)。

性状　以汉坦病毒为原型株，其属内成员统称汉坦病毒，目前已发现有6个血清型。所致疾病统一称肾综合征出血热。中国此病在30年代首先发现于黑龙江，疫区自北向南扩散，现已涉及20余省、市及自治区，近年来发病率明显上升。

汉坦病毒呈圆或卵圆形，直径约120nm，也可见多形状(80—240nm)。核酸类型为单股负链RNA，分S、M、L三个节段。病毒最外层是包膜，其表面有突出物。病毒含核蛋白(NP)、糖蛋白(G_1、G_2)及L4种蛋白成分。NP由*S*基因编码，是衣壳的主要成分。G_1、G_2是*M*基因表达的产物，存在于包膜上，有抗原性，其相应抗体有中和作用。G_2还具有血凝活性，在pH6.0—6.4范围能凝集鹅红细胞。用单克隆抗体阻断试验发现G_2的中和及血凝活性存在于不同位点，证明并非是同一抗原决定簇。L蛋白为*L*基因表达的产物，是RNA多聚酶。

汉坦病毒已适应于人肺癌传代细胞(A_{549})，非洲绿猴肾细胞(Vero-E_6)、地鼠肾细胞和二倍体人胚肺纤

维母细胞。病毒在胞浆中增殖并形成空斑，但不引起明显的细胞病变。经传代适应后部分病毒株在 Vero-E_6 细胞能产生细胞病变，并在低 pH(4.9—6.0)条件下病毒感染的细胞形成融合细胞灶、计算这些融合细胞灶的数目，可作为病毒感染性滴度和抗体测定的指标。但常用的方法是用免疫荧光染色法检查病毒抗原以了解病毒增殖情况。黑线姬鼠对此病毒十分敏感，实验感染后 10 日鼠肺、肾、肝、唾液等组织中出现大量病毒，经唾液、粪排毒约 1—2 周，而尿中排毒可达 2 年之久。家兔、大白鼠、小鼠等实验动物均有不同程度的易感性。最近发现家猫也可感染此病毒。

汉坦病毒对脂溶剂如乙醚、氯仿、丙酮、去氧胆酸均敏感。对酸及温度抵抗力弱，当 pH < 5.0 或 56℃加温 30min 病毒即被灭活，但在 4—20℃较稳定。

致病性与免疫性　此病毒的宿主范围极广，几十种小哺乳动物均可感染，黑线姬鼠是最主要的贮存宿主，可长期带毒。城市中褐家鼠、黑家鼠是重要贮存宿主，各地区疾病的流行季节与宿主动物的密度增加相一致，中国发病高峰多在 11—12 月。病毒的传播途径还未完全查清，一般认为病毒在鼠体内增殖，随唾液、尿、粪长期大量排出污染水、土、空气故可经呼吸道、消化道或直接接触等不同方式感染人，多数资料认为吸入带毒鼠类呼出的气溶胶是主要传播途径。节肢动物作为传播媒介的可能性较小。

肾综合征出血热的临床表现与病毒类型以及机体免疫状态有关。有隐匿型、轻型、中型及重型。患者主要表现高热、头痛、肌肉痛，腋下及软腭等处有出血点几日后病情加重，表现为多脏器出血及肾功能衰竭。本病发病机制尚未清楚，目前认为除病毒直接作用于血管引起血管舒缩功能障碍，血管通透性增加外与机体免疫反应异常有密切关系。疾病早期即出现大量循环免疫复合物，血细胞、血小板表面有免疫复合物粘附、凝聚，造成血小板减少，血粘度增加，导致广泛性血管内凝血、休克。免疫复合物沉积于肾小球血管基膜，激活补体系统，导致局部组织损伤，大量血浆渗出，形成蛋白尿，严重时出现肾功能衰竭。患者骨髓细胞中可发现病毒抗原，且能分离出病毒，推测病毒可侵犯骨髓前体细胞，影响免疫细胞的正常发育，导致血小板减少及免疫功能失调。

患者感染后第 1—2 日已有特异性 IgM 抗体，第 6 日左右达高峰，2 周后逐渐下降。IgG 抗体在病后第 2—3 日出现，第 7—14 日达高峰，可维持几十年，病后有持久免疫力。

新疆出血热病毒　分类上归属于布尼亚病毒科的内罗病毒属(*Nairovirus*)。此病毒是从中国新疆塔里木盆地出血热患者血液、尸体的肝、脾、肾及硬蜱中分离到。病毒较小，直径为 23nm，其形态结构、抵抗力与汉坦病毒相似，但抗原性无交叉。乳鼠对此病毒非常易感，大白鼠、金黄色地鼠也可被感染。病毒也可在鸡胚中传代。

新疆出血热是一种自然疫源性疾病，主要分布于有硬蜱活动的荒漠牧场。羊是主要贮存宿主，牛、马、骆驼等家畜以及塔里木兔、狐狸和刺猬等野生动物也是贮存宿主。传播媒介为亚洲璃眼蜱，实验观察到蜱可经卵传递此病毒，因此蜱同时又是本病毒的贮存宿主。

本病发生有明显季节性，4—6 月为高峰，与硬蜱消长曲线规律相符合。人体被带毒硬蜱叮咬而感染，经 5—7 日潜伏期发病，临床特点以发热和出血为主，表现为皮肤粘膜有出血点、鼻出血、呕血、血尿、低血压休克等；病后第 6 日血清中可出现中和抗体，14 日达高峰，而补体结合抗体出现迟，上升慢，滴度低。病后免疫力巩固。

逆转录病毒

逆转录病毒是一类携带有逆转录酶(reverse transcripitase)为特征的 RNA 病毒，包括多种病毒组成逆转录病毒科。又可分为：①RNA 肿瘤病毒亚科。②慢病毒亚科。③泡沫病毒亚科。其中 RNA 肿瘤病毒亚科与人及动物肿瘤发生的关系密切，人艾滋病毒属慢病毒亚科，泡沫病毒与疾病关系不明。

RNA 肿瘤病毒可诱发爬虫类(蛇)、禽类(鸡)、哺乳类(小鼠、大鼠、猫、牛)和灵长类(猴、长臂猿、人)产生白血病、淋巴瘤、肉瘤和乳癌等。

逆转录病毒的超微结构　分为四种类型。

(1) A 型病毒：具有电子密度较深而界限欠清的双层包膜，颗粒中央为电子密度较淡的透明区，直径 70—90nm，常见于小鼠的良、恶性瘤细胞胞质内，致瘤作用不明，可能是 B 型或 C 型病毒的前体。

(2) B 型病毒：颗粒外层为双层膜结构的包膜，表面有许多刺突和圆形类核，呈偏心位分布，直径为 80—110nm，小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)为其典型代表。

(3) C 型病毒：最为常见。外有清晰的双层膜状结构，类核占据中央部位，直径为 80—120nm，与鸡、小鼠、猫、牛和人类白血病、淋巴瘤、肉瘤的发生有病因学联系。

(4) D 型病毒：从猴乳腺肿瘤细胞中分离得到。形态似 B 型病毒，但类核为小棒状体形，呈偏心位分布，但其动物致瘤作用尚未证明。人艾滋病毒(HIV)属 D 型病毒。

逆转录病毒的化学组成　基本上各型均含有 60%—70%蛋白质，30%—40%脂质，1.0%—2.5%核酸和 2.0%—4.0%糖类。不同病毒的类核、核壳和包膜含有相对特殊的蛋白质或糖蛋白(包括酶)。逆转录酶分布于类核内，主要功能是以 RNA 为模板反转录成

DNA 双链。

各种逆转录病毒有类似的基因组结构，由两条30—35SRNA 链组成二聚体，在5′端通过氢键连接形成60—70S 的 RNA 复合物。非缺损性逆转录病毒(nondefective retrovirus)的基因组约为10 000个核苷酸组成，其两端为长末端重复序列(LTR)外，按照基因组从5′端到3′端的次序为5′-LTR-*gag*-*pol*-*env*-LTR-3′。①*gag* 基因：也称主要核心结构蛋白基因，编码病毒结构蛋白。②*pol* 基因：或称多聚酶基因，负责编码逆转录酶。③*env* 基因：即包膜基因，编码病毒包膜表面的糖蛋白。这是内源性和慢性逆转录病毒基因组常见的组成。上述三种基因携带病毒复制所必需的全部遗传信息，若这些基因有所缺失就会影响病毒的复制，这就称为缺损性逆转录病毒(defective retrovirus)。某些急性逆转录病毒，如鸡肉瘤病毒(RSV)、猫肉瘤病毒(FeSV)、猴肉瘤病毒(SiSV)和 Abelson 小鼠白血病病毒(Abl-MuLV)等的基因组中还可以有第4个基因，这是宿主细胞 DNA 通过重组附加到病毒基因组上的，使病毒具有诱发肿瘤的功能，这一片段称为肿瘤基因或癌基因，位于 *env* 基因与3′端 LTR 之间，可编码转化蛋白与细胞恶性转化有关(参见"癌基因"条)。由于附加基因的插入，有关复制基因常有缺失，故急性逆转录病毒通常属于缺损性逆转录病毒，其病毒的复制常需要辅助病毒(helper virus)的协助。

逆转录病毒具有特殊的复制模式。外源性逆转录病毒通过受体吸附到细胞膜表面，而后进入胞质内，去掉包膜释出病毒 RNA(V-RNA)，在逆转录酶作用下，以 V-RNA 为模板转录成为互补的 DNA(cDNA，为单链前病毒 DNA)，再由依赖 DNA 的 DNA 多聚酶的作用形成双链前病毒(dsVDNA)。后者转运到细胞核内整合到宿主细胞基因组内。整合的前病毒 DNA 转录出病毒性 mRNA，后者再转运到胞质的核糖体上，作为合成的信息密码，进而翻译成为病毒性蛋白，然后经过组装并向细胞膜移动，在膜上芽生(budding)并获包膜，形成完整的 B 型、C 型、D 型病毒颗粒。

逆转录病毒的致瘤作用　按传递方式可分为两类。

(1) 内源性病毒：一般认为它是物种形成(speciation)后，病毒即进入性细胞内，并作为正常细胞基因的一部分由亲代垂直传递给子代的病毒，其基因组受到宿主细胞遗传因素的控制而处于静止状态，不进行表达或复制病毒颗粒。现已证明，鸡、小鼠、猫和狒狒等动物细胞内皆有这类病毒的序列，通常并不危害机体，但在射线或化学物质(如溴脱氧尿苷)作用下可以使之激活。

(2) 外源性病毒：按其在体内致瘤的潜伏期和在体外转化细胞的功能，又可分为急性和慢性逆转录病毒两组。前者可诱发鸡、小鼠、猫和猴肉瘤以及禽成髓细胞增生症、禽成红细胞增生症和小鼠 Abelson 白血病，潜伏期为3—4周，这组病毒基因组内携有癌基因(如 *src*、*ras*、*fes*、*sis*、*myb*、*abl* 等)，在体外能使细胞发生恶性转化。慢性逆转录病毒能诱发 AKR、Friend、L6565、T638 等小鼠白血病，以及猫、牛、长臂猿等的白血病，潜伏期为4—12月，病毒基因组中不含有癌基因，对培养细胞也没有转化作用。这组病毒的致瘤作用一般认为是通过其基因组中的启动子，激活细胞中的原癌基因而发生肿瘤的。

逆转录病毒与人类疾病　主要涉及 T 细胞白血病和免疫缺陷综合征。

(1) 人类 T 细胞白血病　由于常见于成人，所以也称为成人 T 细胞白血病(ATL)。80年代以来，ATL 的病因学研究有了新的突破，日本和美国的学者皆证实其与病毒有病因学上联系，统称人类 T 细胞白血病病毒Ⅰ型(HTLV-Ⅰ)，呈 C 型颗粒形态，直径为90—140nm，类核中含有逆转录酶。HTLV-Ⅰ能感染体外培养的兔子、猴和人脐血中的淋巴细胞并发生转化。免疫学方法研究证明，被 HTLV-Ⅰ型病毒转化的是人脐血 $CD4^+$ T 细胞(辅助性 T 细胞表型)。关于传播方式，可以归纳为：通过精液中的淋巴细胞、昆虫的叮咬、输血、使用污染了的注射针头以及通过母乳传染婴儿等。

HTLV-Ⅰ型基因组由9 032个核苷酸组成，基因组内有关病毒复制的基因是完整的，为无缺损性逆转录病毒，也未发现现有的癌基因同源序列，但研究证明在 HTLV-Ⅰ型病毒基因组的 *env* 基因和3′末端 LTR 之间有一由约1 500个核苷酸组成的基因片段，称为 *Px* 区域。HTLV-Ⅰ型基因组的排列次序为：5′-*gag*-*pol*-*env*-*Px*-LTR-3′。Haseltine 等(1984)证明，*Px* 区域为两种新的基因其中 *tax* 基因能编码一种分子量为40 000的蛋白质($p40^{tax}$)，其作用机制为直接与前病毒 LTR 的特异位点结合而使启动子激活，也加强细胞 DNA 的基因转录和表达，促进细胞分裂，进而达到不可控的程度，引起细胞恶变。

(2) 获得性免疫缺陷综合征　即艾滋病(AIDS)。其病原体为免疫缺陷病毒(HIV)，属逆转录病毒科慢病毒亚科病毒，呈 D 型病毒颗粒形态。通过性关系、输血、注射器或新生儿分娩过程传染。主要特点是攻击 $CD4^+$ T 细胞，在其中增殖，导致细胞死亡，造成宿主免疫功能严重障碍，发生致死性的继发感染和恶性肿瘤，包括 Kaposi(KS)肉瘤、B 淋巴细胞瘤、口腔和肛门附近的鳞状细胞癌。其中以 KS 的发生率最高，也是艾滋病早期症状之一，主要见于男性同性恋患者中，初发的皮损见于任何部位，但以面部和口腔为最多见。内脏的 KS 也不少见，多为胃肠道受损。局部病损呈红或紫红色，迅速增大，其病理学表现为一种以异常血管增生为特征的血管性肿瘤。KS 发病常为暴发型，并伴有

机会性感染。KS 的发病机制尚不明，可能与细胞免疫缺陷有密切关系。

人类免疫缺陷病毒

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是人类获得性免疫缺陷综合征(AIDS,即艾滋病)的病原体。属逆转录病毒科慢病毒亚科。其作用特点是病毒侵入人体后能选择性地侵犯 $CD4^+$ 的 T 淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞，在其中繁殖，并引起细胞病变。

猿、猴和猫类等也有发生类似疾病的病毒，分别称为 SIV 及 FIV，也属艾滋病病毒，人类的 HIV 可能起源于 SIV。

HIV 的结构与特性 成熟 HIV 颗粒呈球形，直径约 100nm，外围为嵌有糖蛋白刺突结构的包膜，膜内紧贴蛋白质 p17。核心部分似截去头部的圆锥体，由蛋白质 p24 构成衣壳包裹，内部基因组由两条相同的 RNA 单链组成，各含 9749 个核苷酸残基，与蛋白质 p9 及 p7 结合，并有逆转录酶蛋白酶和整合酶，整合酶可使逆转录产生的病毒 DNA 整合到靶细胞 DNA 中。

HIV 病毒基因组结构由 5′端和 3′端的长末端重复序列(LTR)和 9 个可读框(ORF)组成，包括 3 个经典的结构基因(*gag*、*pol*、*env*)和 6 个调节基因(*vif*、*tat*、*rev*、*nef*、*vpr*、*vpu*)。

结构基因中 *gag* 为核心蛋白基因，编码的蛋白前体可被蛋白酶水解加工为 p7、p9、p17 及 p24 四种蛋白质，相当于核心蛋白及衣壳蛋白等，完成病毒颗粒的包装。*pol* 基因可与 *gag* 共同编码蛋白质，再剪接出逆转录酶、蛋白酶和整合酶，与病毒复制关系密切。*env* 为包膜基因，编码的蛋白质是糖蛋白 gp120 和 gp41 的前身。gp41 为跨膜蛋白，gp120 为外膜蛋白，两者非共价相联。gp120 的肽链上有恒定区，可能是病毒与宿主细胞表面的 CD4 受体结合部位；又有易变区，是 HIV 高度遗传变异的基础。

引起艾滋病的病毒可能有多种，因此将最先分离的 HIV 称为 HIV - 1，而将 1986 年从西非的艾滋病患者中分离的另一种 HIV 称为 HIV - 2。用核酸交叉法检查 HIV - 1 与 HIV - 2 核苷酸序列，差异超过 30%。

调节基因编码各种调节蛋白，*tat* 基因表达的 Tat 蛋白能促病毒的繁殖复制，使各种病毒基因的表达增强 1000 倍。*rev* 基因表达的 Rev 蛋白起分化调节作用，Rev 蛋白一旦生成，可使病毒结构基因 mRNA 翻译生成结构蛋白，有利于病毒繁殖，没有 Rev 蛋白时，则仅能合成调节蛋白，病毒不能繁殖。*nef* 基因表达的 Nef 蛋白则抑制病毒繁殖，可能起负调节作用。*vif* 基因表达的 Vif 蛋白能增强病毒颗粒的感染力。*vpu* 基因表达的 Vpu 蛋白可增强病毒颗粒的装配和释放。*vpr* 基因功能不明。

HIV 的致病性 HIV 主要通过精液、血液与唾液传播，其传播途径是性接触、血液及母婴围生期。据世界卫生组织估计，全球感染者目前(1996 年)估计有 2 400 万人，实际艾滋病例死亡者超过 640 万人，到 2 000 年，全球感染人数累计将达 3 000 万—4 000 万人。在美国和西方国家中主要为同性恋间性行为导致传播，非洲及亚洲第三世界国家则主要为异性性接触传播。血液传播包括输入全血、血细胞成分，血浆和其他血液制品，毒瘾者共用针头及病人器官移植也导致感染 HIV 病毒。母婴可在①子宫内经胎盘传播。②分娩过程血液或输液传播。③母乳传播给新生儿而导致感染。

HIV 感染致病特点是在体外证明能感染 $CD4^+$ T 细胞，并在其中繁殖而引起细胞病变。对正常 B 淋巴细胞、单核吞噬细胞，乃至经 EB 病毒转化的 B 淋巴母细胞系也能感染。患者体内细胞免疫功能明显低下，淋巴细胞减少，T4 细胞减少而 T8 细胞相对地增多而出现 T4/T8 比例倒置；对抗原应答的迟发型皮肤变态反应减弱或消失；B 细胞的多克隆性激活，血清免疫球蛋白包括 IgG 与 IgA 水平升高，但机体对新的抗原刺激却不能产生充分的抗体反应。机体对有丝分裂因子、特异性抗原和同种异体抗原的淋巴细胞增生反应低下，由 T 细胞介导的或由自然杀伤细胞引起的细胞毒性反应降低。由于外周血和脑组织中的单核细胞和巨噬细胞的一些亚群亦表达有病毒受体 CD4，HIV 亦可感染这些细胞而损害其免疫功能，病毒在这些细胞虽然只呈低度增殖而不引起病变，但它们可将病毒播散至全身的组织器官特别是中枢神经系统。因此，HIV 感染亦可引起中枢神经系统的异常。

HIV 在宿主体内引起缓慢性进行性感染，潜伏期很长，约 3—5 年或更长。大多数患者可于 1—3 年内死亡。HIV 之所以呈潜伏状态或以低水平的慢性感染方式持续存在，与以下因素密切相关：①感染后 HIV 基因组与细胞染色体整合，使多数病毒基因处于潜伏状态。②HIV 感染单核细胞和巨噬细胞，可在其中增殖而不引起病变，成为 HIV 长期贮存的细胞。③HIV 包膜糖蛋白基因的一些区段呈高度的变异性，HIV 在体内可通过不断的变异而逃脱免疫系统的识别。

HIV 感染的临床类型 ①隐性感染，无症状，不发展为艾滋病，但携带病毒，有传染性。②轻型病例，有发热、疲劳、纳差等非特异症状，有时出现淋巴结病，可发展为严重的艾滋病；并有传播艾滋病的危险。③艾滋病人，可出现不可逆的免疫缺陷症，表现为机会感染或恶性肿瘤，多死于前者。

实验诊断 包括病毒检测及抗体检测。病毒检测包括①病毒分离。②测定病毒逆转录酶，敏感性虽较低，但可作为 HIV 感染性的定量试验。③测定病毒抗原，可检测血清或其他体液中的 HIV 抗原。④测定病

毒核酸,用 PCR 及(或)核酸杂交法检测细胞中的 HIV RNA,此法有较高的敏感性。

抗体检测,由于检测 HIV 的方法复杂,成本较高,故目前用于诊断 HIV 感染的实验室方法,主要依靠抗体检测。当前已可从人 T 细胞株获得大量病毒,已有不少血清抗体检测法用于实验室,如酶联免疫吸附法(ELISA)、免疫荧光检测法(IFA)、放射免疫测定法(RIA)、蛋白质印迹检测法(WB)及放射免疫沉淀法(RIP)。试验的原则是通常先用 ELISA 法作筛选试验,如 ELISA 阳性则尚需进一步用 WB 法或 IFA 试验予以确证。

防治 由于艾滋病惊人的蔓延速度和高度致死性,世界卫生组织和许多国家都进一步制定采取预防 HIV 感染的措施。美国公共卫生署建议:①不要与已有或怀疑有艾滋病的人进行性接触。②应拒绝艾滋病高危人群的成员献血。③为识别和排除可能传播艾滋病的血浆和血液,应有一定的普查程序并予以研究,给予评价。④医师们对输血应坚持严格的适应证,并鼓励输自体血液。⑤继续努力发展用于血友病人的更安全的血制品。因逆转录病毒的基因反转录后能与宿主细胞基因组整合,难以保证疫苗的安全,减毒及灭活疫苗均难以被人们接受。目前多考虑重组及各种病毒蛋白的多肽疫苗,部分重组疫苗已在人体进行试验。

抗病毒的药物治疗大都集中在特异地抑制 HIV 逆转录酶的药物上。主要有苏拉明(suramin)、利巴韦林(ribavirin,病毒唑)及叠氮脱氧胸苷(3′ - azido - 3′ - deoxythymidine,AZT),以 AZT 应用较多,但易致病毒抗药性,且有抑制骨髓造血的严重副反应。在阻断病毒与靶细胞结合的药物中曾试用抗 gp120 抗体、可溶性 CD4 及脯氨酰苯丙氨酸二肽衍生物 CPFs 等。在抑制翻译药物中曾用人工合成的反义 DNA 或反义 RNA 的修饰产物也有一定的作用,草药天花粉提取的天花粉蛋白对病毒感染的 T 细胞及巨噬细胞有毒害作用,但对患者也有严重副作用。近年利用对病毒蛋白酶有强抑制作用的 DPM323 等,使病毒中蛋白前体不能剪切成成熟蛋白,则病毒缺乏感染力。目前更多考虑多种药物联合应用的鸡尾酒方式,同时抑制逆转录酶和蛋白酶等,以试验其临床效果。甚至在疫苗的生产上也考虑用生物工程技术,将病毒的多种表达产物制备鸡尾酒式疫苗,这有可能成为 21 世纪防治艾滋病的主要手段。

性传播疾病微生物

性传播疾病微生物是性传播疾病的病原体。性传播疾病(sexually transmitted diseases,STDs)是指主要或完全通过性的接触而传播的疾病,简称性传染病。引起性传播疾病的病原体一般很娇嫩,在体外不能长期存活,其发生的病变主要在生殖器,但也可引起全身病变,甚至造成严重的致死性疾病。

自本世纪 40 年代磺胺类药及青霉素等问世后,使危害甚大、传统所称的性病(venereal disease,VD),如梅毒、淋病、性病淋巴肉芽肿及软性下疳等渐被控制。60 年代后,原来使用阴茎套、阴道隔膜和杀精剂的避孕方法,逐渐改变成口服药物和子宫内置环的避孕措施,在有些国家中,淋病和其他性传播疾病猛增,尤其在 15—29 岁的青年人群中为高。性传播疾病不仅能在异性配偶中传播,也能在同性恋对象中进行传播。性生活方式的改变,还能在直肠或口腔中造成病变。

常见性传播疾病的主要微生物

病原	微生物	传染源	传播方式	所致疾病
病毒	人类免疫缺陷病毒(HIV)	患者、AIDS 相关综合征及无症状携带者	血液、精液、乳汁等	人类免疫缺陷综合征(AIDS)
	单纯疱疹病毒(HSV)	疱疹患者	接吻、生殖道	宫颈炎、宫颈癌(?)
	人类巨细胞病毒(CMV)	患者及无症状携带者	输血、生殖道、口腔	巨细胞包含体病、胎儿畸形、智愚、间质性肺炎及 Kaposi 肉瘤
	人乳头状瘤病毒(HPV)	扁平疣,尖锐湿疣患者	生殖道、妊娠期	生殖器疣、宫颈癌(?)
	乙型肝炎病毒(HBV)	患者及无症状携带者	输血、注射、胎盘、生殖道	各类乙型肝炎
细菌	淋球菌	患者	性接触	急性尿道炎
	杜克雷嗜血杆菌	患者	性接触	软性下疳
螺旋体	梅毒螺旋体	患者	性接触、胎盘、接吻	梅毒
衣原体	沙眼衣原体	患者及亚临床感染者	性接触、产道感染	性病淋巴肉芽肿、尿道炎、附件炎、新生儿眼炎等
支原体	解脲脲原体	患者	性接触、生殖道	尿道炎、附件炎、流产、死产

自70年代中期以后，由性传播病原体逐步增多并引起多种临床综合征与并发症。它们不但可通过性生活传播，且可由孕妇传给胎儿和新生儿，因此1975年WHO决定以STD取代VD一词。STD不仅是医学上的一个重大问题，且对社会的影响及经济上的损失都很大，因此日益受到关注。兹将引起性传播的微生物种类、传染源、传播方式及所致疾病列于上表。

人乳头状瘤病毒 人乳头状瘤病毒(human papiloma virus, HPV)属乳头状瘤病毒属，是一种DNA病毒，能引起人类多种良性皮肤疣和粘膜表面鳞状上皮增生。这些病变大多可自发消退，但有些可恶变成鳞状上皮癌。

HPV呈无包膜的二十面体核衣壳结构，直径50—55nm，有72个子粒。在病毒颗粒及感染细胞内，HPV DNA以三种形式存在：共价闭合的双股环状超螺旋结构，开放的环状结构和线状分子结构。DNA分子量约5×10^6，相当于8000个bp，是可编码分子量为300 000的蛋白质。病毒蛋白质的88%为结构蛋白，所有病毒都有一主要衣壳蛋白。运用基因克隆及分子杂交，现已发现HPV存在60型(1989)。各型与所致病变有很强的特异性。目前HPV尚未能在组织培养中增殖，也未能成功地感染其他动物，故对其生物学特性研究很难开展。

人通过皮肤直接接触而感染HPV，包括洗澡、游泳等。新生儿可在通过产道时被感染。皮肤潮湿和微小伤口也是构成感染的因素。生殖器感染主要由性交传播。免疫缺陷或抑制者及实验室人员易被感染。潜伏期一般为3—6个月。HPV可引起多种良性皮肤和粘膜的乳头瘤或疣。临床常见有乳头瘤及尖锐湿疣。前者是口咽部最普通的良性上皮肿瘤；后者又称性疣。性疣主要由HPV-6型引起，也可由1、2、11、18型引起，近20年来发展迅速，已成为一种常见的性传播疾病。病变外观呈湿润、扁平及丝状或乳头状，几乎都发生在外生殖器和肛门部位的粘膜表面，偶尔也发生于口腔。女性中湿疣可自发性消退或持续存在，怀孕时可迅速增大。男性中15%阴茎癌与既往的尖锐湿疣有关。会阴和肛门部的尖锐湿疣也可恶变为鳞癌，特别在男性同性恋者中。特别重要的是近来发现男性尿道末端的湿疣/乳头瘤常呈非典型的扁平或外生性生长，极易由性接触传达宫颈，产生感染并导致宫颈不典型增生。宫颈不典型增生是鳞癌的癌前病变。由HPV-6、11、16、30、31、33等18个型引起。40%—70%宫颈不典型增生可消退。近年来已证明，HPV在宫颈癌的生成中起重要作用。

临床上HPV感染主要通过识别特征性的病变外观来诊断。近来免疫学及分子杂交技术检测组织中HPV属或型特异性抗原或DNA被广泛使用。多数疣可自行消退，尚无普遍有效的治疗方法。

杜克雷嗜血杆菌(*H. ducreyi*) 是人类溃疡性性病软性下疳的病原菌，故又称软性下疳杆菌。该菌呈多形性，散在、成堆或链状排列。检材中菌位于细胞内或细胞外。生长因子只需X，不需V。在血琼脂平板形成扁平而中央突起，表面光滑，边缘整齐，灰白色菌落，不发酵糖类，还原硝酸盐，凝固蛋白质或血清，VP及H_2S均阴性。

将纯培养物注射人家兔可引起局部溃疡性病灶。人类感染后，无持久免疫力。

解脲脲原体 近年来注意到在非细菌性尿道炎中，除由衣原体引起的占50%外，解脲脲原体可能是一个重要的病原体。其致病性与血清型有关，以血清4型为高。由于80%孕妇生殖道带有解脲脲原体，可以通过胎盘感染胎儿引起早产、死胎，或在分娩时感染新生儿，引起呼吸道感染。解脲脲原体的感染可引起不孕。

参见“人类免疫缺陷病毒”、“单纯疱疹病毒”、“人类巨细胞病毒”、“肝炎病毒”、“球菌”、“螺旋体”、“衣原体”条。

肿瘤病毒

在人和动物体内能诱发肿瘤，或在体外能转化培养细胞的病毒，称为肿瘤病毒(tumor virus)，具有致癌作用。与非肿瘤病毒一样，肿瘤病毒也可分为RNA病毒和DNA病毒两大类。

RNA肿瘤病毒 分类学上属逆转录病毒科的肿瘤病毒亚科，分布广泛，与蛇、鸡、哺乳类及灵长类动物、以及人类的白血病、淋巴瘤、肉瘤或乳腺癌等的发生有关。根据电子显微镜观察，在形态上RNA肿瘤病毒可分为A、B、C、D等4种类型。一般通过垂直(遗传因素)或横向传播。A型病毒为未成熟型，可能是B型和C型病毒的前身。B型病毒含有RNA和蛋白质结合组成的类核(nucleoid)，位于病毒颗粒内一侧，呈偏心位，小鼠乳腺癌病毒为其典型代表。C型病毒最为常见，颗粒形态大多呈圆形，其包膜为双层结构，类核位于病毒颗粒的中央，直径约为100nm，与白血病和淋巴瘤的发生有病因学上联系。中国医学科学院血液学研究所和上海医科大学病理生理学教研室分别从小鼠腹水型“网状”细胞肉瘤(ARS)无细胞提取液中分离出两株小鼠白血病病毒(T638V和L6565V)，其形态也属于C型颗粒。从恒河猴的乳腺肿瘤中分离出D型病毒，但迄今尚未在动物证实它的致瘤性。

根据诱发肿瘤的过程，可将RNA肿瘤病毒分为急性转化病毒和慢性转化病毒。前者诱发动物产生肿瘤的潜伏期较短(3—4周)，对体外培养的成纤维细胞具有转化作用，现已证明这类病毒基因组内含有癌基因(oncogene)，如动物的肉瘤病毒。慢性转化病毒致癌的

潜伏期较长(4—12个月),对体外的成纤维细胞无转化作用,大部分白血病病毒皆属于这类,其基因组内未发现有癌基因。

DNA肿瘤病毒　这类病毒一般皆为横向感染,包括以下5个科的病毒:①乳-多-空病毒科,又可分为乳头状病毒属,如人、兔、狗和牛的乳头状瘤病毒等;多瘤病毒属,则包括小鼠多瘤病毒和猴空泡病毒40(SV40)两种病毒。这个科内的病毒主要与动物肿瘤发生有关。从人类进行性多灶脑白质病和肾移植免疫抑制者分离出JC病毒(JCV)和BK病毒(BKV),两者在抗原性上与SV40病毒有关,均能诱发动物产生肿瘤,但尚未证实与人类肿瘤的关系。近年来的研究结果表明,人类乳头状瘤病毒与人宫颈癌密切有关。②腺病毒科。在人、猴、狗、牛、小鼠和鸡中广泛分布。从人类血清中已鉴定出42种亚型,其中12、18和31亚型对仓鼠有很强的致癌作用,但未能证明与人类恶性肿瘤的关系。③疱疹病毒科。如蛙肾腺癌的Lucke病毒、鸡淋巴瘤的Marek病毒、猴淋巴瘤或网织细胞瘤病毒,其中尤以EB病毒和单纯疱疹病毒与人类鼻咽癌和宫颈癌发生有关。引起鸡大量死亡的Marek淋巴瘤,现已可应用相应的病毒疫苗进行预防,获显著效果。④痘类病毒科。如人的传染性软疣病毒、猴的雅巴(yaba)病毒和兔的纤维瘤——粘液瘤病毒等,可诱发良性肿瘤。⑤嗜肝DNA病毒科。包括人乙型肝炎病毒、土拨鼠肝炎病毒、地松鼠肝炎病毒和鸭乙型肝炎病毒,与肝癌发生有关。

肿瘤病毒的致癌机制　DNA肿瘤病毒感染机体后,其DNA可直接与细胞DNA整合。已经证明多瘤病毒、SV40病毒整合后,可编码转化蛋白(如T抗原),与细胞转化有关。RNA肿瘤病毒诱发细胞的机制较复杂,目前认为:①急性转化RNA肿瘤病毒致癌机制。这组病毒基因组含有癌基因。病毒的RNA经逆转录酶作用转录成为互补DNA(cDNA)后与细胞DNA整合,基因组中的癌基因编码产生转化蛋白,能迅即引起培养细胞转化或使动物产生肿瘤。如Rous肉瘤病毒的*src*癌基因,编码产生分子量60000的磷酸化蛋白质(以$pp60^{src}$表示),再作用到质膜使细胞发生转化。②慢性转化RNA肿瘤病毒致癌机制。这组病毒的基因组内未发现有癌基因,但含有启动子,能使细胞DNA序列中某些基因启动而导致细胞的转化。

与人类肿瘤有关的病毒　如下列五种。

(1) EB病毒与Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌:1964年Epstein和Barr在Burkitt淋巴瘤的培养细胞中,发现了形态上与疱疹病毒相似的EB病毒。1969年在鼻咽癌活检组织培养的类淋巴母细胞中也观察到了EB病毒。与EB病毒有关的抗原有:淋巴细胞检测的膜抗原(lymphocyte detected membrane antigen,LYDMA)、EB病毒核抗原(EB virus nuclear antigen,EBNA)、膜抗原(membrane antigen,MA)和病毒衣壳抗原(viral capsid antigen,VCA)等。EB病毒在体外能使人和猴的正常淋巴细胞发生恶性转化;接种于枭猴和绒猴可引起淋巴瘤。唾液中的EB病毒在传播中起重要的作用。

EB病毒与Burkitt淋巴瘤关系十分密切:100% Burkitt淋巴瘤病人有EB病毒的VCA的IgG抗体;Burkitt淋巴瘤细胞中都有EB病毒基因,并有病毒决定的膜抗原和核抗原;Burkitt淋巴瘤细胞在体外培养传代后,可出现完整的EB病毒颗粒。鼻咽癌与EB病毒关系密切的证据有:①90%以上的鼻咽癌病人有EB病毒EA抗原的IgG抗体和抗VCA抗原的IgA抗体,抗体的阳性率和几何平均滴度显著高于其他肿瘤病人和正常人,对鼻咽癌具有诊断意义。②中国于1978年首先应用免疫酶法在鼻咽癌高发地区进行血清学普查,发现早期鼻咽癌病例,71%患者唾液有抗VCA-IgA抗体。③用溴脱氧尿嘧啶核苷激活方法,在低分化鼻咽癌细胞中观察到EB病毒颗粒。④低分化和未分化鳞癌在裸鼠移植成功后,含有EB病毒基因和核抗原,经长期传代后可出现完整的EB病毒颗粒。B淋巴细胞表面有EB病毒受体,现已证明后者即为C3d补体受体。近年的研究表明,在腮腺、泪腺、胸腺和宫颈外口粘膜上皮细胞等也有这种受体。目前一般认为,鼻咽癌的发生除EB病毒作用外,还可能与遗传因素和化学致癌物有关。

(2) C型病毒与成人T细胞白血病:美国和日本学者已从成人T细胞白血病患者的外周血液白细胞或淋巴结培养建成HUT-102、CTCL-2和MT-1、MT-2等细胞系,从形态学和免疫学方法证明皆为成熟的T细胞。从这些细胞系中分离出C型病毒,并证实含有逆转录酶(因此也称为逆转录病毒),美国命名为人类T细胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus,HTLV),日本则称为成人T细胞白血病病毒(adult T-cell leukemia virus,ATLV)。现已证实这两株病毒是相同的,统称为人类T细胞白血病病毒Ⅰ型(HTLV-Ⅰ)。从人毛细胞白血病细胞中已分离出HTLV-Ⅱ型病毒,其结构蛋白与HTLV-Ⅰ型有部分的免疫交叉反应,而它们之间的包膜抗原的抗原性存在差异,但尚未证明HTLV-Ⅱ型病毒与人特异的疾病有病因学上联系。应用分子杂交技术和血清学方法研究表明,HTLV-Ⅰ型与小鼠、猫、牛和猴等动物白血病病毒之间没有同源性和交叉反应,证明这是一种新的人的外源性RNA肿瘤病毒,与成人T细胞白血病有病因学联系。从血清流行病学调查分析,发现美国、日本西南部和南美加勒比地区人群中有较高的HTLV-Ⅰ型病毒抗体的检出率。此外,在患有T细胞肿瘤病人的健康家属中的HTLV-Ⅰ型病毒抗体的检出百分比也比正常人群为高,表明与病人密切接触感染病毒的可能性。中国预防医学科学院病毒学研究所和中国医学科学院血液学

研究所等单位,对全国28个省(市、区)人群应用间接免疫荧光试验和明胶凝集试验等方法,自1982—1988年共检测13 252份血清,其中大部分为正常人群,也有不同类型的白血病患者,发现HTLV-Ⅰ型抗体阳性者19例,发病率为0.143%,其中9例与日本人有关,10例无关。HTLV-Ⅰ型病毒的致白血病机制尚未很好阐明,有学者认为HTLV-Ⅰ型病毒基因组中的*Px*区域*tax*基因编码的p40*tax*蛋白,可通过反式激活(trans-activation)机制而使细胞发生恶性转化。

(3) B型病毒与乳腺癌:在妇女乳汁中发现有与小鼠乳腺癌病毒相似的B型颗粒,有乳腺癌家族史者较无家族史的阳性率高。从乳腺癌患者有病毒颗粒的乳汁中,发现有逆转录酶。实验证明,人乳腺癌组织中有能与小鼠乳腺癌病毒核酸杂交的核酸存在,正常乳腺、良性乳腺病变或其他肿瘤则为阴性。上述资料虽提示了病毒与人乳腺癌的联系,但尚不足以证明两者的病因关系,仍须进行深入的研究。

(4) 单纯疱疹病毒和乳头状瘤病毒与宫颈癌:正常妇女的生殖器官中有单纯疱疹Ⅱ型病毒(HSV-Ⅱ)存在。根据血清流行病学调查资料,宫颈癌患者血清中对HSV-Ⅱ型病毒的中和抗体的阳性率较正常妇女为高。从宫颈癌患者的阴道脱落细胞中发现有HSV-Ⅱ型病毒抗原。偶尔也可以从宫颈癌培养的细胞株分离到HSV-Ⅱ型病毒,后者能使仓鼠胚胎成纤维细胞发生转化。有人认为HSV-Ⅱ病毒与宫颈癌发生有关,但研究结果不尽一致。

(5) 乙型肝炎病毒与肝细胞癌:一般认为乙型肝炎病毒的慢性感染对人类肝细胞癌的发生有重要作用。肝细胞癌病人的乙型肝炎表面抗原的阳性率高,乙型肝炎高发区,肝细胞癌发病率也高。在肝细胞癌细胞DNA发现乙型肝炎病毒的DNA序列。一般认为乙型肝炎病毒是一种致癌因素,但不是唯一的因素,尚与化学物质、遗传、免疫等因素有关。

真菌

真菌(fungus)是一类真核细胞微生物,少数以单细胞存在,多数由多细胞组成。种类繁多,分布甚广。大多数对人类无害,有100余种具有致病性,常见的真菌病只有十多种。

形态 真菌比细菌大几倍至几十倍,光学显微镜100—500倍可见。菌体外有坚硬的细胞壁,由糖苷类、糖蛋白、蛋白质和几丁质的微细纤维等四层组成。

单细胞真菌呈圆形或卵圆形,例如酵母菌(yeast)和类酵母菌(yeast-like fungus),以出芽方式繁殖。多细胞真菌由菌丝和孢子组成。菌丝分枝,交织成团,称为丝状真菌(filamentous fungus),又称霉菌(mold)。球孢子菌、组织胞浆菌、芽生菌、孢子丝菌等真菌可因营养、温度、氧气等环境条件的改变,两种形态相互转变,称为二相性。

各种多细胞真菌的菌丝和孢子形态不一,是菌属、菌种的重要标志。

(1) 菌丝:在环境适宜情况下,孢子长出芽管并逐渐延长呈丝状,称为菌丝(hypha)。菌丝又可长出分枝,相互交织成团,是为菌丝体(mycelium)。

按功能不同,菌丝体分为营养菌丝体(vegetative mycelium),气生菌丝体(aerial mycelium)和生殖菌丝体(reproductive mycelium)。

按结构不同,菌丝分为有隔菌丝和无隔菌丝两类。致病性真菌大多是有隔菌丝。

按形态不同,菌丝有螺旋状、球拍状、结节状、鹿角状和梳状等。不同种类真菌可有不同形态的菌丝,此有助于鉴别;但亦可有相同形态的菌丝。

(2) 孢子:孢子(spore)是真菌繁殖的一种方式。不同于细菌的芽胞,不耐热,60—70℃经数分钟被杀死。

分有性孢子和无性孢子两类。有性孢子由两个细胞核融合而成;无性孢子直接由菌丝生成,不发生两个细胞核的融合。致病性真菌主要形成无性孢子。

根据形态,无性孢子分为叶状孢子、分生孢子和孢子囊孢子。叶状孢子(thallospore)由菌丝内细胞直接形成,又分芽生孢子(blastospore)、厚膜孢子(chlamydospore)和关节孢子(arthrospore)。分生孢子(conidia)由生殖菌丝的末端分裂或收缩而成。产生分生孢子的菌丝,称为分生孢子柄(conidiophore)。分生孢子根据其大小、组成和形状分为大分生孢子和小分生孢子。大分生孢子(macroconidium)体积较大,由多个细胞组成,呈梭状或棍棒状,是鉴定某些真菌的重要依据。小分生孢子(microconidium)较小,由一个细胞组成。呈球形、卵圆形、梨形或棍棒形。真菌都能产生小分生孢子,诊断价值不大。孢子囊孢子(sporangiospore)由菌丝末端膨大形成孢子囊后在囊中形成,数量多,当孢子成熟则破囊而出。常见于毛霉菌、根霉菌等。

培养 真菌的生长速度比较缓慢,是以出芽,形成菌丝、产生孢子,或菌丝分枝和断裂等方式进行繁殖。真菌对营养要求不高,常用的是沙保(Sabouraud)培养基,主要是培养皮肤癣菌。最适宜酸碱度是pH4.0—6.0。最适宜温度为22—28℃,某些深部真菌则在37℃中生长最好。培养真菌需要较高湿度与氧。一般经1—2周培养,在培养基上出现菌落。①酵母型菌落。外观湿润、柔软而致密,类似一般细菌菌落。镜检只见球形或卵圆形生芽细胞。例如隐球菌的菌落。②酵母样菌落。外观同酵母型菌落。镜检除有生芽细胞外,尚有生芽细胞的芽管延长形成假菌丝。此种假菌丝可伸入培养基中。例如念珠菌的菌落。③丝状菌落。前两种菌落系单细胞真菌所形成,丝状菌落是多细胞真

菌的菌落形式，由许多疏松的菌丝体组成。外观呈棉絮状、绒毛状或粉末状，菌落正背两面可显示不同颜色。丝状菌落的形态、结构和颜色常有助于鉴定真菌菌种。

真菌很易发生变异，在人工培养基中传代多次或培养过久，其形态、结构、菌落形态、色素以及包括毒力等各种生理性状均可发生改变。用不同的培养基和培养条件，也常可引起其性状的变异。真菌对热抵抗力不强，60℃经1h，菌丝及孢子均被杀灭，对干燥、日光、紫外线和多数化学药品有较强的耐受性。

致病性　不同真菌引起不同临床病型，包括有真正致病性真菌感染、条件致病性真菌感染、真菌过敏、真菌中毒和真菌毒素致癌等。

(1) 真正致病性真菌感染：大多是外源性真菌感染，导致的疾病有各种皮肤癣、皮下和全身性真菌感染。其发病机制不完全明确。皮肤癣菌感染可能因这类菌具有嗜角质性，侵入含有角质的皮肤表层、毛发和指(趾)甲，在局部大量繁殖，产生机械性刺激，繁殖过程中形成的酶和酸性产物，引起局部的炎症和病变。侵害皮下组织、内脏等深部感染的真菌，大多不具有嗜角质特性。当遭受吞噬细胞吞噬后，并不被杀死而在胞内繁殖，刺激组织增生，引起组织慢性肉芽肿性炎症和组织溃疡坏死。

皮肤癣菌的传播主要是孢子，孢子在潮湿和温暖环境处能发芽繁殖。其感染尚无有效预防方法，主要是注意清洁卫生，避免直接或间接与患者接触。治疗可用灰黄霉素或克霉唑，但两者均有毒性，使用时宜注意。

深部真菌感染的预防首先要除去各种诱发因素，因与之有关的真菌大多是正常人体菌群或环境中广泛存在的条件致病性真菌。只有当人体免疫力降低时才发病，故其预防措施主要在提高机体抵抗力。对深部真菌感染的治疗，有效药物很有限，常用的有两性霉素乙、克霉唑与氟胞嘧啶。

(2) 条件致病性真菌感染：大多是内源性真菌引起的，例如念珠菌、曲霉菌、毛霉菌。这类菌致病性不强，只是在长期应用广谱抗生素、皮质激素、放疗、化疗时，患者免疫力降低或菌群失调而引起感染。近年来由于医疗措施改进，肿瘤、糖尿病、免疫缺陷病等都有一定方法使患者寿命有了延长，但这些病人的免疫力很低，条件致病性真菌感染就成为治疗过程中的疑难问题。

(3) 真菌变态反应性疾病：这类菌无致病性，例如链互隔菌(Alternaria)、着色真菌、曲霉菌、青霉菌、镰刀菌等。当污染空气，被过敏体质者吸入，可引起荨麻疹、过敏性皮炎、哮喘、过敏性鼻炎等。

(4) 真菌性中毒：有些真菌在粮食或饲料上生长繁殖，人、畜食后可引起急性或慢性中毒。毒性物质可以是真菌本身，也可是其毒性代谢产物。近年来证实，有些真菌毒素尚与肿瘤的发生有关。

免疫性　真菌感染的发生与机体的非特异性免疫状态有关。儿童易得头癣，因儿童皮肤腺体发育不完善，儿童头皮脂肪酸分泌量比成人少。

真菌感染与细胞免疫的关系较密切。临床常见的癣菌疹是真菌感染引起的一种以细胞免疫为基础的迟发型变态反应。深部真菌感染有时出现相应抗体，但大多无抗感染作用。念珠菌阴道炎患者的血液与阴道分泌物中SIgA含量升高，但不能抑制该菌的感染。皮肤癣菌与腐生性真菌间有共同抗原，故一般不作血清学检查。

实验室检查　多数真菌通过直接观察其形态、结构以及培养物特征，就可以作出鉴定。必要时采用皮肤试验、血清学检查以辅助诊断，动物试验以测定其致病性。

(1) 直接镜检：将毛发、皮屑、指甲屑、脓或痰标本放在载玻片上，滴加10%KOH溶液少许，覆以盖玻片。在弱火焰上微微加温，使角质层、脓或痰液溶化呈透明状。在低倍或高倍镜下观察菌体、菌丝和孢子等形态。必要时做革兰染色(例如念珠菌)或墨汁负染色(例如隐球菌)后镜检。

(2) 分离培养：直接镜检只能诊断是真菌，欲确定其菌种必须进行分离培养。常用沙保培养基，在22℃孵育以培养浅部感染真菌。深部感染真菌的材料可接种于血液琼脂或心脑浸液葡萄糖琼脂，在37℃中培养。经数日到2周后，按生长出的菌落特征进行鉴定。应注意有些真菌有二相性。同一真菌在体内外，37℃或22℃等不同条件下，呈现酵母型或丝状型两种菌落。随着菌落类型的改变，其抗原性也随之改变。

(3) 其他：少数真菌病如隐球菌脑膜炎，可取其脑脊液作反向血凝试验，敏感性和特异性均较高，有早期诊断意义。

浅部感染真菌

引起皮肤浅部感染的真菌主要是一些皮肤癣菌(Dermatophyte)。分毛癣菌(*Triphyton*)、表皮癣菌(*Epidermophyton*)和小孢子癣菌(*Microsporum*)三个菌属。这类真菌有嗜角蛋白特性，其侵犯部位只限于角化的表皮、毛发和指(趾)甲。

侵害人体皮肤及其附件的浅部感染真菌

菌属名	属内菌种数	侵害部位		
		皮肤	指(趾)甲	毛发
毛癣菌	21	+	+	+
表皮癣菌	1	+	+	−
小孢子癣菌	15	+	−	+

毛癣菌 对人致病的毛癣菌已发现有十多种。菌落性状和色泽各不相同，可以棉絮状、绒毛状、粉末状、颗粒状，或是平秃、光滑的蜡样菌落。菌落颜色呈灰白、淡红、红、紫、橙黄或棕褐色。镜检可见很多薄壁、透明、球形或棍棒形的小分生孢子，大多是侧枝丛生呈葡萄状，也有单独的位在菌丝侧缘。偶见细长、薄壁的棒状大分生孢子。有些毛癣菌还发现有厚膜孢子。菌丝可有螺旋、球拍、结节和鹿角等形状。

毛癣菌根据侵犯毛发部位不同，分为发内型、发外型和黄癣型。发内型毛癣菌的菌丝与关节孢子都在发内。孢子成链排列，不破出发外。病发脆弱易断，根部留下黑色残发，俗称黑点癣。常由堇色毛癣菌（*T. violaceum*）和断发毛癣菌（*T. tonsurans*）引起。发外型毛癣菌的菌丝在发内生长，而孢子集聚在发外。例如马毛癣菌（*T. equinum*）与疣状毛癣菌（*T. verrucosum*），但主要感染动物，人类很少见。黄癣型主要由许兰毛癣菌（*T. shoenleinii*）引起。发内只见菌丝，而菌丝退化处留有气泡。在中国发癣中，以黄癣最多，约占总数的60%。须癣毛癣菌和红色毛癣菌主要致病部位是脚掌皮肤和趾甲，后者还可引起慢性皮炎。

表皮癣菌 对人致病的只有絮状表皮癣菌（*E. floccosum*）。主要侵犯皮肤，也可引起指（趾）甲的感染。菌落开始为白色颗粒状，以后变成白色鹅毛绒状至黄绿色粉末状，有许多辐射状沟。镜检可见棍棒状的大分生孢子，无小分生孢子。在陈旧培养物中，有很多厚膜孢子。

小孢子癣菌 只侵犯皮肤和毛发。在病发镜检时可见由小孢子镶嵌形成的鞘包围着毛发枝干。在皮肤内可观察到分节、分枝的菌丝。菌落呈灰、橘红或棕黄色，由绒毛状逐渐变至粉末状。镜检有厚壁梭形大分生孢子，长在菌丝侧枝末端的卵圆形小分生孢子。菌丝有结节状、梳状和球拍状。

在浅部真菌感染中，尚有一些真菌只寄居在人体皮肤的最表层即角质层和毛干上。不接触组织细胞，故不引起宿主的细胞反应。这类真菌可归称为表面角质层感染真菌。其中主要有秕糠状鳞斑癣菌（*Malassezia furfur*）和何德毛结节菌（*Piedraia hortai*）。前者导致皮肤表面出现黄褐色的花斑癣，如汗渍斑点，俗称汗斑。后者使毛干上结节如砂粒，故又称为砂毛。在中国，汗斑较多见；砂毛有散发发生。

深部感染真菌

深部真菌是能侵袭宿主皮下组织和内脏以及全身感染的真菌，大多引起慢性肉芽肿样炎症、溃疡和坏死等。

侵害人体皮下组织和内脏的深部感染真菌

属　名	种　名	侵害部位											
		肺	肝	脾	肠	心	脑膜	淋巴结	骨	口鼻粘膜	阴道	皮下组织	指甲
念珠菌属	白色念珠菌	+			+	+	+			+	+	+	+
隐球菌属	新型隐球菌	+					+	+	+			+	
芽生菌属	皮炎芽生菌	+	+	+		+	+	+	+			+	
球孢子菌属	厌酷球孢子菌	+					+		+			+	
组织胞浆菌属	荚膜组织胞浆菌	+	+	+	+	+		+	+	+		+	
地丝菌属	白色地丝菌	+			+					+			
孢子丝菌属	申克孢子丝菌	+						+				+	

白色念珠菌 白色念珠菌（*Candida albicans*）又称白色假丝酵母菌。系条件致病菌，通常存在于人类的口腔、上呼吸道、肠道和阴道粘膜。当菌群失调或机体免疫力下降时可致病。一般发生于体弱婴儿，虚弱和患糖尿病的成人。近年来大量使用抗生素、激素和免疫抑制剂后，白色念珠菌的继发感染比较常见。

菌体呈卵圆形。革兰染色为阳性，但着色不匀。血琼脂平板经37℃培养1—2日，形成灰白色酵母样型菌落。在玉米粉培养基室温孵育3—5日，有具有诊断意义的厚膜孢子形成。在一般培养基中，只仅见卵圆形的芽生细胞和假菌丝。

白色念珠菌侵犯人体多个部位，常见的有：①皮肤粘膜感染。好发于皮肤皱褶处，如腋窝、腹股沟、肛门周围、会阴部以及指（趾）间等皮肤潮湿部位。粘膜感染有鹅口疮、口角糜烂、外阴和阴道炎等。②内脏感染。有肺炎、支气管炎、食管炎、肠炎、膀胱炎和肾盂肾炎等，偶亦可引起败血症。③中枢神经感染。可有脑膜炎、脑膜脑炎、脑脓肿等。

脓、痰标本可直接涂片行革兰染色后镜检，皮肤、指（趾）甲屑先用10% KOH液消化后镜检。同时观察到有出芽的酵母样菌和假菌丝，才表明白色念珠菌确能在宿主体内组织中定居，因只有带假菌丝的念珠菌对粘膜上皮细胞有粘附力；否则可能是腐生性念珠菌的污染。确证可将材料接种沙保培养基进行分离培养，并厚膜孢子产生、生化反应及动物致病力试验等。

新型隐球菌 新型隐球菌（*Cryptococcus neofor-*

mans)又名溶组织酵母菌。为球形或卵圆形的酵母样细胞,外围以宽阔的荚膜。在病灶组织或脑脊液中的菌细胞(直径 5—20μm)比培养基中的(2—5μm)为大。菌落呈酵母样型。新型隐球菌只能在 37℃中生长,此与非病原性隐球菌相区别。根据荚膜多糖分为 A—D 四种血清型,其所产生的抗体并无保护作用。

新型隐球菌广泛存在于自然界,有认为鸽可能是其自然宿主。主要经呼吸道侵入人体,肺部感染后并不引起症状。但从肺可扩散至机体其他部位,包括皮肤、骨、心脏等,而最易受侵的是中枢神经系统,引起慢性脑膜炎。病程进展缓慢,若不治疗,死亡率仍是很高的。也有人认为此种感染是一种内源性疾病,致病菌是人体正常菌群之一。

脑脊液标本于离心后取沉淀检查,痰或脓标本则直接检查。标本加墨汁在载玻片上作负染后镜检,见有出芽的菌体外围有宽厚的荚膜,即可作出诊断。必要时加作分离培养和动物试验。应用吸附特异性荚膜抗体的胶乳颗粒检测患者脑脊液或血清中荚膜抗原的乳凝试验,具有高度特异性和敏感性。若标本中抗原效价持续升高,表示体内病菌继续在繁殖,预后不良。

新型隐球菌病的治疗,用氟胞嘧啶、鲜大蒜汁或大蒜精治疗,可获得较好疗效。

着色真菌　着色真菌(chromomyces)一般是腐生菌。人类若感染都发生在暴露部位,其病损皮肤变成黑色,故称着色真菌病(chromomycosis)。引起此病的真菌有裴氏着色真菌(*Fonsecaea pedrosoi*)、紧密着色真菌(*Fonsecaea compactum*)、卡氏着色真菌(*Cladosporium carrionii*)和疣状着色真菌(*Phialophora verruca*)四种。这几种真菌在临床上引起的症状不易区别。

着色真菌的分生孢子有三类:树枝型、剑顶型和花瓶型。在沙保培养基上生长缓慢,常需培养数周。菌落棕褐色,表面有极短的菌丝。

着色真菌主要侵犯肢体的皮肤,在机体免疫功能低下时亦可侵犯中枢神经,或经血行扩散。

早期皮肤患处发生丘疹,丘疹增大形成结节,结节融合成疣状或菜花状。以后,老病灶逐渐结疤愈合,新病灶又在四周产生。日久疤痕广泛,淋巴回流受阻,形成肢体象皮肿。

脑脊液直接取沉淀,脓液或皮屑用 10% KOH 液加热处理后镜检。可见单个或成群的厚壁孢子(6—12μm)。孢子不出芽,有的孢子中有分隔。有时并可见有棕色分枝的有隔菌丝。镜检结合临床可初步诊断,必要时进行分离培养和鉴定。

申克孢子丝菌　申克孢子丝菌(*Sporotrichum schenckii*)是一种二相性真菌。在机体中多寄生于中性粒细胞和单核细胞内,呈 3—7μm × 1—2μm 大小的梭形或卵圆形小体;菌丝偶见。用沙保培养基在室温中培养,开始形成白色小菌落,渐演变为黑褐色、皱褶薄膜样菌落。镜检可见分枝的细小有隔菌丝,在菌丝两侧长出分生孢子柄,柄端有成群的梨状小分生孢子。在含有胱氨酸的血平板上经 37℃培养,则长出酵母型菌,以出芽方式繁殖。

申克孢子丝菌广泛分布于土壤、尘埃和植物中。人体,尤其是肢体受伤时,病菌侵入后引起亚急性或慢性肉芽肿性疾病,使淋巴管形成链状硬结,称为孢子丝菌性下疳。硬结常溃破,形成经久不愈溃疡。病菌亦可经口腔进入肠道或经呼吸道进入肺,随后经血行播散至其他器官。

用申克孢子丝菌菌苗作皮试,24—48h 呈现局部结节者有诊断价值。血清凝集试验效价 > 1:320 有诊断意义。

荚膜组织胞浆菌　荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)常位于单核细胞和中性粒细胞中,呈圆形或卵圆形的酵母型细胞,直径 1—5μm,四周围有不着色的荚膜样物质。生长缓慢,在沙保培养基上形成白色棉絮状菌落,渐经黄色转变至褐色。镜检可见细长有隔菌丝,在菌丝侧面或孢子柄上长有特殊的圆形,直径 8—15μm 的大分生孢子。大分生孢子壁厚,四周有棘突排列如齿轮,此有诊断价值。该菌一般引起原发性、急性、亚急性的肺脏疾病,病愈后常在感染部位遗留有钙化灶。进行性、慢性、恶性的损害罕见。病后有一定的免疫力。在诊断上可用组织胞浆菌素进行皮肤试验,所产生的抗体可作乳胶凝集试验、沉淀试验和补体结合试验。

厌酷球孢子菌　厌酷球孢子菌(*Coccidioidus immitis*)在病灶组织、痰液和脓液中呈球形,双层厚壁,直径 15—60μm 的小球结构,其中充满许多小的内孢子。以后厚壁破裂,内孢子逸出,继之内孢子体积增大,发育成典型的菌细胞,如此周而复始地繁殖。在沙保培养基室温中孵育,3—4d 内可见湿润薄膜样菌落,并迅速发展为棉絮样菌落,颜色由白色转变为黄褐色。镜检可见球拍状、分枝的有隔菌丝,菌丝能发展形成厚壁的关节孢子链。此菌引起的球孢子菌病一般是急性自限性的呼吸道疾病,极少数演变为慢性扩散性甚至死亡的全身性感染。病愈后有免疫力。产生的抗体,能用沉淀试验、乳胶凝集试验和补体结合试验检出。用无菌培养滤液作皮试,患者呈阳性反应。

皮炎芽生菌　皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatidis*)在病灶中呈球形,多核,具有双层折光的细胞壁。在沙保培养基经室温孵育,形成白色棉絮样菌落,逐渐变成棕褐色。镜检可见菌丝顶端或分生孢子柄侧有圆形或卵圆的小分生孢子。主要引起化脓性和肉芽肿样慢性炎症,好发于皮肤、肺和骨骼。

曲霉菌　曲霉菌(*Aspergillus*),或称篱状菌。分布广,种类多,共有 132 个种,其中 10 个种有致病性,以熏烟色曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)最为常见。曲霉菌

生长迅速，形成丝状菌落，开始是白色，随着孢子的产生转呈绿色以至暗绿色。分子孢子柄长达 500μm 以上，顶端为穹形包囊，囊表面为带着长串孢子的擎丝。犹如手指状，按 45℃分叉，具有诊断价值。曲霉菌引起的感染以肺部常见，有时可形成肉芽肿样的真菌球。此外，也可侵袭皮肤、外耳、鼻窦、眼眶、骨骼及脑膜等，导致慢性肉芽肿样炎症性病变。

毛霉菌　毛霉菌（*Mucor*）广泛分布于自然界。在沙保培养基上室温培养，生长迅速，形成丝状菌落。初为白色，渐呈灰黑色。一般只有无隔菌丝，但老龄后可见有不规则的隔状结构。菌丝末端有小黑点，是其孢子囊。囊壁破后放出子囊孢子。毛霉菌只有当重病或恶性疾病晚期，机体抵抗力极度衰弱时致病。大多先发生于鼻或耳部，经口腔唾液流人上颌窦和眼眶形成肉芽肿。后经血流人脑部，引起脑膜炎。严重病例扩散至全身，造成死亡。

产毒性真菌

人类或家畜食用受某些真菌污染的粮食或饲料后，可发生急性或慢性中毒。中毒物质可以是真菌本身，也可以是在其新陈代谢中产生的毒素。

黄曲霉菌（*Aspergillus flavus*）产生的黄曲霉毒素（aflatoxin）、杂色曲霉菌（*Aspergillus versicolor*）产生的杂色曲霉素（versicolorin）、岛青霉菌（*Penicillum islandicum*）产生的岛青霉素（islandicum）等可引起肝脏损害。橘青霉菌（*Penicillum citrinum*）产生的橘青霉素（citrinin）可引起肾小球损害，导致急性或慢性肾病。展青霉菌（*Penicillin patulum*）产生的展青霉素（patulin）作用于中枢神经系统。拟丝孢镰刀菌（*Fussarium sporotrichioides*）产生的毒素可引起人畜消化道中毒性白细胞缺乏症，死亡率很高。有人认为大骨节病也可能是镰刀菌产生的毒素引起的慢性中毒，但有待证实。能产生毒素的真菌很多，有 150 余种。真菌中毒和细菌性或病毒性感染不同。真菌是在粮食中产生毒素，受环境条件影响很大。因此发病有地区性和季节性，但无传染性，也不引起流行。

近年来发现，某些真菌除可引起中毒外，尚与肿瘤发生有关。在致癌的真菌毒素中研究最多的是黄曲霉毒素。根据荧光分析有 20 多种衍生物，其中化学结构清楚的有 13 种。B_1 致癌作用最强，B_2 次之，G_1 与 M_1 也有作用。在肝癌高发区花生、玉米等油粮作物中，黄曲霉菌污染率很高，黄曲霉毒素含量可高达 1mg/kg。动物实验证明，以含有 0.015mg/kg 的饲料喂养大鼠即可诱发肝癌。当然，人类肝癌的病因是多因素的，但黄曲霉毒素是重要病因之一。

产生黄曲霉毒素的真菌，除黄曲霉菌外，寄生黄霉菌（*A. parasilicus*）、温特曲霉菌（*A. wentii*）等也可产生。又在自然界中，并非所有黄曲霉菌都能产生黄曲霉毒素，一般是无毒株多于产毒株。经动物实验证实的其他致癌的真菌毒素，例如赭曲霉菌（*A. ochraceus*）产生的赭褐毒素（ochratoxin）可诱发肝脏肿瘤，镰刀菌的 T-2 毒素可诱发大鼠胃癌、胰腺癌、垂体和脑部肿瘤。此外，青霉菌产生的灰黄霉素（griseofulvin）可诱发小鼠甲状腺和肝脏肿瘤，展青霉素可引起局部肉瘤等。

机械性损伤

机械性损伤（mechanical injury）是致伤物受外力作用而引起人体组织结构完整性的破坏和功能障碍。如人体遭受到棍棒、砖石、刀、斧、生产劳动或交通工具等机械性外力打击、碰撞所致的创伤。严重的机械性损伤可使人终身残废或死亡。机械性损伤在医学诊疗中颇为常见，在法医学检案中占有十分重要的地位。

机械性损伤形成机制　在机械性损伤形成过程中，致伤物（在诉讼中称凶器）、人体组织和外力是三个缺一不可的基本因素。致伤物与人体受外力作用而产生运动效应，并互相作用，即发生形变效应。若形变效应超过了人体组织的弹性限度和生理范围，便形成各种不同形态、不同程度的损伤。三个因素各有其特性，其中任何特性的变化，均与损伤的形成、形态、程度有着密切关系。

致伤物因素　致伤物是形成损伤的工具。任何物体，只要在机械运动时有一定的动能，均可成为机械性损伤的致伤物。在日常生活和劳动生产过程中，所用工具的种类繁多，形态各异，所以致伤物也各不相同。就是同类致伤物，也各有轻重、质量、长短、厚薄、方圆、棱角等不同形状。即使用同一致伤物打击人体时，也由于其接触的点面不同，所形成的损伤形态、程度并不相同。一般将致伤物按其形状及成伤的性质不同而分三类：①钝器：没有刃口、尖端的物体。②锐器：有刃口、尖端的器械。③火器：用火药爆炸为动能的武器。

人体组织　人体的各种组织，因有弹性范围和生理功能不同，所以对外力作用的形变效应也不同。即使是同一组织，也因年龄、性别、营养、体质不同，其弹性范围、生理功能也有差别。因此，若以等量动能的同一致伤物，作用于不同人的同一部位的同一组织，或者同一人的不同部位的不同组织，其外力接触点面的应激效应、损伤的形态改变、程度、后果等也各不相同。

外力因素　外力是机械性损伤形成的关键因素。致人体组织损伤的外力，离不开摩擦力、重力、弹力、剪切力等。每次成伤，这几种力均可能参与，但总有起主导作用的力。如高坠成伤，重力是主要的，但着地或中途碰到物体时，则弹力、摩擦力、剪切力均随

之而参与。人体组织受力作用时，形变是多样的。但损伤的形成，与外力的大小、力的方向、力的作用点等有直接关系。

(1) 外力的大小：作用力的大小是成伤的基本条件，而力的大小与致伤物质量(m)及运动速度(V)有关。根据物体动能(E)定律：$E=\frac{1}{2}mV^2$。作用力的大小(动能)与致伤物的质量和运动速度成正比关系。但两者相比，速度更为重要。如甲、乙致伤物，甲比乙重，但速度相等，则甲的动能，按定律公式比乙仅大一倍。如两者的质量相等，而速度甲比乙快一倍，按公式甲的动能却是乙的4倍。一颗很小的枪弹头的杀伤力之所以强大，关键在于弹头运行的高速度。此外，人体组织单位面积受力(P)的大小与致伤物打击(F)的面积(S)成反比。组织单位面积受力的公式：$P=\frac{F}{S}$，所以用刀刃施力于组织，其作用面小而力集中，压强较大，易使组织分离而形成切创；相反，若以同等力用刀背施力时，因作用面较大而压强却小，不易成创。

(2) 外力的方向：外力作用的方向对损伤的形成也颇有影响：①高速运行的致伤物直接冲击相对静止的人体时，其损伤形态较能反映致伤物冲击面的形态。损伤程度需视外力冲击点的组织厚薄、有无衬垫等而定。②人体加速运动碰撞在相对静止的致伤物体上，如高坠，其损伤程度与力轴角度及碰撞面大小相关。③致伤物与人在同一直线上相向加速度运行，相碰撞时的冲量是两者的总和，所以损伤程度十分严重。④高速的致伤物与人在同一直线上同向运行时碰撞，人体组织损伤程度、形态等与致伤物的重量、速度、人体是否被撞倒等情况有关。外力作用的方向是多向性多形式的，所以在研究成伤过程时，必须分析外力作用方向和人的体位关系等问题。

(3) 外力的作用点：施力于致伤物而作用人体时，其接触点(或称着力点)与损伤有直接关系。由于致伤物繁多，形态各异，所以作用于人体上的接触点也不同，直接影响损伤的形态和程度。如以铆头打击头部，其所形成的挫裂创可分别有：不规则形、星芒状、三角形、正方形、口形、T形等不同形态，创伤深浅也不同。

综上所述，外力、致伤物、人体组织三个成伤的基本因素，各有许多特点。均各影响着损伤的形成，所以在检验机械性损伤并分析研究其成伤机制时，应根据具体伤情，多方面的慎审研究而作出正确结论。

机械性损伤的分类　常见的分类有：

(1) 按致伤物的性能不同，而将相应的损伤分为：锐器伤、钝器伤、火器伤等三类。

(2) 按成伤的方式和目的不同，而将相应损伤分为：自伤(杀)、他伤(杀)、意外事故伤、造作伤等。

(3) 按损伤对生命及健康影响的程度而分：①致命伤。又分直接(或绝对)致命伤和间接致命伤。后者可能是：因伤而加重原有疾病引起死亡；或者因伤并发其他疾病而死亡等。②非致命伤。又根据伤情程度而分：重伤、轻伤、轻微伤，或仅有精神折磨等。

(4) 按受伤情况不同而分：工伤、交通事故伤、爆炸伤、战伤、日常生活中所致的意外创伤等。

以上机械性损伤的分类，因实际工作需要可有所侧重。法医学检案工作中常用第一分类。

钝器损伤　由钝器作用人体所形成的损伤。常见的成伤钝器，如棍棒、砖石、铆头、皮带、拳头、金属管等。多见的钝器损伤，如表皮剥脱(擦伤)、皮下出血、挫裂创、挤压伤、内出血、器官破裂、骨折等。高坠、咬伤、脚踢拳打伤等损伤亦属钝器伤。其中以挫裂创、高坠伤是较典型的钝器伤。

(1) 挫裂创：钝器作用人体组织所形成的闭合性损伤，称为挫伤。挫伤的皮肤不破裂，但有表皮剥脱、皮下出血及软组织破碎。钝器作用致皮肤结构的完整性破坏而形成开放性的损伤，称为挫裂创。创口哆开、呈星芒状，创缘内翻，其周围表皮剥脱、皮下出血，创角较钝，创壁不齐，其间有组织间桥，创底不平；创口和创腔常积有血凝块，尚有见毛发、泥沙、玻璃碎屑、铁锈等与致伤物和现场有关的异物。头面部挫裂创常伴有颅骨骨折，严重者可出现休克、脑挫伤。挫裂创多见于意外事故伤和他伤。挫裂创在医学、法医学的意义：①若不及时扩创处理，易发生感染。②根据创伤的形态、大小，可推断致伤物。③根据创缘及其周围的擦伤、皮下出血等，可判别外力作用的方向、方式。

(2) 坠落伤：又称高坠伤。人体从高处坠落、碰撞在地面或其他物体上所形成的损伤。多见于工伤、自伤，他伤少见。全身各部位均可率先着地，但以头面部着地者多见。头部除有直接着地碰撞形成的挫裂创外，尚可见下颌骨骨折、切牙断落，眼结膜、角膜破裂，瞳孔不等大；颈部皮下、肌肉出血，颅骨、脊椎、胸肋骨、锁骨等广泛性骨折。有时体表仅见擦伤、挫伤，而内脏损伤严重，可见主动脉断裂、胸腹实质性器官破裂、内出血等病变。高坠伤因地面常有积物或地面复杂，所以损伤广泛而严重，形态多样，几乎各种钝器损伤并存。但也有其特点：①高坠伤虽广泛多样，却是一次外力形成的。②内伤重于体表伤。③多处骨折，外力作用的方向较为一致。④坠落伤的死亡原因不难确定，但死亡方式的推断并不容易。

锐器伤　以锐器作用人体组织所形成的损伤。常见的成伤锐器：各种刀具、匕首、刺刀、玻璃片等。锐器损伤的基本特征：①皮肤及皮下组织结构完整性被破坏、形成开放性创伤，创口哆开，创角呈锐角。②创缘光滑，周围没有擦伤或皮下出血。③创壁平齐，无组织间桥。④创底平整，与刀刃一致。⑤常伤及深部组织，可在其下的骨面留有刀痕；创腔出血较多。锐器损伤除以上形态特征外，不同类的锐器损伤尚有不同点。

根据锐器种类及其成伤的方式不同，锐器损伤尚分为：切创、砍创、刺创等。

（1）切创：又称割创。以锐器刃口垂压皮肤并沿纵轴牵拉而形成的创伤。切创呈纺锤形哆开，用手合拢创口，则呈直线状，是典型的锐器创伤。其余创缘、创壁、创底等均与锐器伤的基本形态相同。切创多为自伤、意外伤，他伤少见。自伤者的创伤在自己手能达到的部位，多见于颈部、手腕部、肘部、腹股沟等处。手掌、手背和臂外侧的切创，常是被害者与加害者搏斗挣扎、自卫或防卫夺刀而引起，故称为防卫伤或抵抗伤。

（2）砍创：挥动砍器猛击人体所形成的创伤。砍器是有刃口但较沉重的锐器，如柴刀、竹刀、菜刀等。斧头既可作为锐器，也可当作钝器使用。刃口锋利的砍器所致的创伤，与切创多类似，唯创口较大较深。刃口较钝的砍器所致创口，创缘周围可见表皮剥脱和皮下出血。砍创多属他伤（杀），自伤少见。砍创多见于头部。用力轻时，颅骨外板上可留有整齐的线形砍痕。用力重则形成与致伤物断面相一致的孔状骨折。

（3）刺创：以尖锐的器械刺入人体所形成的创伤。刺器的种类较多，形态各异。可分为：①无刃刺器，如圆锥、钉子、铁钎等。②有刃刺器，又有单刃、双刃、三刃等之别，如水果刀、解剖刀、匕首、剑、三角刮刀等。无刃刺器能分离皮肤及皮下组织，形成典型的刺创。有刃刺器在刺入组织的同时，尚能切断组织，形成刺切创。刺创的创口小，体表创伤轻，但深入体内，刺伤内脏。刺创刺穿人体者称贯通伤，有刺入口、刺创管、和刺出口。无刺出口者称盲管创。刺创的形态特征：①刺入口的形态与刺器横断面形态相关。由于皮肤的回缩，创口略小于刺器的横断面。无刃刺器为圆形入口，单刃刺创呈梭形入口，创角有锐角（刀刃形成）、钝角（刀背所致）各一。双刃者两角均呈锐角，三刃者呈三角形入口。②刺创管是刺器在体内经过的途径，其深浅大小与用力大小和刺器形态有关。刺入实质性器官的创口，近似刺器的横断面。③刺出口的形态与刺入口者相似，但创口略小。刺创比砍创、切创多见，多见于自伤或他伤（杀）。

火器损伤 是以火药爆炸为动能或以火药引爆的各种武器所致的人体损伤。如枪炮、地雷、手榴弹、雷管、炸药包等各种火器。战时各种火器损伤均可遇到，平时由爆炸物所致的爆炸伤较为多见，多属生产事故、意外灾害或破坏事件等。枪弹伤很少见，多属他伤或自伤。

（1）爆炸伤：是爆炸物爆炸引起人体的复合损伤。爆炸伤的严重程度，与爆炸地点相距离的远近密切相关。爆炸伤有：①爆碎伤，又称炸点伤。在爆炸中心处或其附近，由爆炸形成的火焰、高温、高压、气流变化等多种因素综合作用造成肢体断离，内脏、肌肉、骨骼的破碎等惨重损伤。②烧灼伤，由于爆炸火焰、高温作用，体表可发生不同程度的广泛烧伤。③爆炸时的高压气流所形成的强大冲击波，可致人体衣服破碎、体表剥脱或挫裂创。损伤多发生在朝向爆炸中心地点的一侧。内脏破裂、脑挫伤、颅内和体腔出血等。④抛出物所致的损伤，爆炸摧毁物，如金属、木质、玻璃等物体碎片腾空飞散，造成人体各种机械性损伤。⑤其他损伤，爆炸引起附近的建筑物坍塌、车辆、电杆等毁坏，可发生挤压伤。此外，爆炸引起的火灾所致的窒息等。

（2）枪弹伤：由发射的枪弹头击中人体所致的创伤。典型的枪弹伤有射入口、射创管、射出口。无射出口者称为盲管枪弹创。①射入口：弹头穿入皮肤而形成的创口。其大小、形态与射击距离、方向有关。典型的射入口呈圆形，比弹头略小，创缘周围有挫伤轮和擦拭轮。在其外周尚有火药烟晕和燃烧不完全的火药颗粒灼伤。②射创管：又称枪弹创管。弹头贯穿身体形成的创道，常呈直线状。可由于体内组织的阻挡而改变弹头的动向。若弹头击碎骨骼，则成为继发性的投射物，能使创管扩大、变形。③射出口：弹头穿出皮肤形成的创口。射出口常呈星芒状，创口皮肤外翻，创缘有皮下出血。验伤时可根据射入口的性状和射创管的形态推断射击距离、方向和姿态。

机械性损伤的检验、鉴定 损伤的检验鉴定是一项严肃的工作，常涉及民事纠纷或刑事诉讼以及赔偿等问题，所以必须实事求是，认真负责一丝不苟地检验，务求鉴定正确无误。损伤的检验包括活体的尸体的两个方面，但验伤的要求和目的是一致的。损伤检验鉴定：①对受伤前后、受伤经过、伤后有无处理等情况询问清楚。②损伤的部位、数目、形状、大小、创口情况、颜色、有无附着物，损伤周围有无附加伤及出血流注的方向、形态、血量，损伤性状和种类（如表皮剥脱、挫伤、挫裂创、切创、砍创、刺创、枪弹创、内脏破裂、骨折等），需仔细检查，如实记录，并照相或绘图。③根据伤情，确定损伤的性质和程度（轻伤、轻微伤、重伤，或致命伤），并评估损伤的预后及可能发生的后遗症。④根据损伤的反应等，推断损伤的时间。⑤根据损伤的性状及有关检验，推断致伤物、致伤方式。

高低温损伤

高温损伤（heat injury）外环境高温作用于人体所造成的伤害称为高温损伤。因高温作用的形式不同而又各异其称谓，如由沸水、热蒸汽、滚油或沸腾的液体等所致的称为烫伤；由炽炭、烧红而无焰的物体等所致的称为灼伤；由火焰所致的称为烧伤，导致死亡的称烧死，多数为意外或灾害性伤亡。

（1）体表改变：①皮肤烧伤，可见不同程度的烧伤，红斑（一度烧伤）、水疱（二度烧伤）、坏死（三度烧伤）、炭化（四度烧伤）。②皮肤干裂，高温使皮下组织

的体液蒸发,皮肤干燥变脆,凝固收缩,顺皮纹干裂,形似切创或挫裂创。③拳斗样姿态,人体的屈肌较伸肌发达,经高温可致肌肉蛋白凝固,屈肌缩短,四肢关节屈曲,导致尸体呈拳斗样姿态。

(2) 内脏改变:虽然体表损毁严重,但体内器官尚较完好,进行尸体解剖仍有实际意义。内脏改变有:①呼吸道烧伤并附有烟尘炭屑,从口、鼻、咽喉、气管、支气管粘膜,因吸入高温空气和炭屑的烫灼作用,引起充血、水肿、水泡以及出血等病变,炎性反应较为明显。由热作用所引起的急性坏死性咽炎、急性喉头水肿、急性气管－支气管炎,以及支气管周围炎等病症,称为热作用呼吸道综合征,提示受害者在遭遇火灾时仍有呼吸功能。②胃内有吞咽的烟尘炭屑。十二指肠内也可偶尔发现。③血液含碳氧血红蛋白,火场内由于燃烧不完全,常产生大量一氧化碳,吸入与血液的血红蛋白结合形成樱桃红色的碳氧血红蛋白(饱和度达50%—60%),随循环而流遍全身。所以生前受害者的血液、器官均显樱桃红色。应取大血管及心血检测其浓度。④其他,尚可见硬脑膜外热血肿、骨裂等病变。

(3) 死因和机制:在火场中死亡者,可由下列诸因素引起:①窒息,在火场中,迎面扑来的火焰和烟雾,使受害者不能呼吸,死亡甚速;或因吸入热空气引起急性喉头水肿而窒息死亡。②中毒,吸入因燃烧不全所产生的大量一氧化碳等气体而致中毒死亡。③休克,受害者体表广泛烧伤,其剧烈疼痛可引起创伤性休克。④外伤,火场中,房梁屋柱,墙壁等因烧毁倒塌,或因跳楼高坠等,均可伤亡。

低温损伤(cold injury)外环境寒冷作用于人体所引起的损伤称为低温损伤,因而死亡者称为冻死。多属意外或灾害性事故。在寒冷地区或严冬季节,外出旅行、登山、勘探、测量等工作中,突遇暴风雪,由于冷、风、雪、湿诸因素作用于人身,防寒措施不足,体温下降较快,易致冻伤乃至冻死。

(1) 冻死的体表改变:尸体冰冷冻结,皮肤苍白。常无冻伤,但若死前有逐渐发展的受冻过程,则有不同程度的皮肤冻伤:红斑(一度冻伤)、水疱(二度冻伤)、坏死(三度冻伤)。

(2) 内脏改变:①胃粘膜下出血斑,胃粘膜糜烂、粘膜下有弥漫性出血斑点(Вишневский 斑),沿血管排列,褐色或深褐色,数量、大小不一,发生率为85%—90%,是生前冻死具有诊断意义的病变。②肺脏,肺切面呈鲜红色。气管支气管内血色泡沫性液体,肺淤血水肿、出血,常并发支气管炎。③左心血液呈鲜红色,而右心却呈暗红色。其差别可能由于冻死的濒死期延长,吸入的冷空气降低肺内血液温度,使氧合血红蛋白不易分离而呈鲜红色,因而左心血液也呈鲜红色。④肌肉出血,特别髂腰肌内小血管充血出血。这是冻死者较为有意义的病变。⑤其他,全身内脏充血、点状出血等病变,与急性心力衰竭的相似。

解剖冻僵尸体,应将尸体放在室温18℃的房中化冻,切忌在火炉旁化冻。化冻尸体容易溶血并浸染组织,应与生前出血区别。冻结尸体,脑组织因结冰而体积膨胀,使颅骨缝开裂,切勿误认是外伤所致。

(3) 冻死过程及死亡机制:在寒冷环境中,体温下降(约35℃)初期,机体处于兴奋、代偿适应状态,此时代谢增高,呼吸心跳加快,血压上升,同时出现进行性寒战;随着体温继续下降(约30℃时),机体的兴奋、代偿性减弱,出现血压下降,感觉减退,嗜睡,运动失灵,发生错觉,幻觉;体温降25℃以下时,调温中枢功能衰竭,陷入昏迷、反射消失,相继出现呼吸、心搏停止而死亡。

雷电击伤

雷电击伤(lightning trauma)是电损伤的一种。在雷阵雨时,带有多量正电荷的云朵接近地面,当它和地面阴电荷之间形成足够大的电位差时,就可通过“导峰”冲破中间的空气发生剧烈的放电现象。雷电的电压非常高达数千万至10亿V;电流可达数万至10万A;历时甚短(10^{-5}秒以下)。如果触及人体时如使其受伤则称雷电击伤;如引起其死亡,则叫雷击死。

雷电的作用因素　①电流直接作用。②闪电放出巨大的火花,使空气超热,引起烧伤。③闪电周围空气膨胀,互相排斥,作用于机体。④电流前面被压缩的空气,其所致的作用象大铁锤或斧头那样的打击。

雷电对人体的损害　雷电经常击中最高层建筑物、大树和空旷处的人们,尤其容易击中靠近大树,穿着湿衣服或身上携带金属的人们。在室内,易击中正在收看电视,听收音机及打电话的人。雷击后,受害人常发生休克,立即死亡。雷击后心脏发生强烈收缩。脑、脊髓小动脉痉挛、贫血。延脑贫血可立即引起呼吸停止、死亡。雷击后,空气受压缩,可引起机体严重的机械性损伤,如颅骨粉碎性骨折,脑、肝、肺破坏而死亡。或由于过度惊恐而发生晕厥、死亡。如未死则可出现各种症状。多数是神经性症状,如神经错乱,妇女长期严重的神经质、停经;记忆力减退;身体各部麻木、瘫痪、感觉障碍、谵妄、痉挛、抽搐、耳聋、视力丧失。

雷电击死的法医学鉴定　尸体上有一般窒息的征象,还可有如下改变:体表可见电流通过的出入口,出口常在足底部,有时鞋袜均被洞穿。在体表尚可见树枝状红斑或红褐色花纹,称为雷击纹,是因局部轻度烧伤或血管麻痹所致,这是雷击的特征性改变。但这种雷击纹保存不久就要退色、消失。还可见电烧伤甚至炭化,或皮肤破裂、穿孔及其他损伤,有时出现身体、四肢断离。如受害人身上携带金属物品,则金属熔化变形,相应部位皮肤烧伤。体内改变可见四肢骨、颅骨骨

折、脑、肺、肾、肾上腺等损伤,神经细胞可发生变性坏死。由于高热,骨被熔化有时发生磷酸钙盐的结晶(骨珍珠),孕妇有时仅见胎儿死亡。

雷电击死检验时注意要点 ①鉴定的前提是事故前曾有雷鸣电闪的气候条件,多发生在夏季七、八月间。②现场都在旷野、农田或室内电器近旁等符合雷电击伤的条件。③特别注意尸体上及其附近有无金属品融化、磁化。④雷电击纹是雷击死最有价值的征象,而且必须及时到现场检验尸体。⑥因雷电损伤有的和暴力所致损伤相同。故要注意同其他如他杀案件相鉴别。

气压损伤

机体对所处环境的气压改变而引起的损伤,称为气压损伤(barotrauma)。机体对环境气压增加比对气压降低的耐受性为大。周围气压增加3倍可无损于机体,而气压降低50%则可导致严重缺氧,甚至死亡。机体从高气压环境中迅速到正常气压,或从正常气压迅速降到低气压,均可发生气压损伤,引起减压病。一般减压速度越快,症状出现越快,损伤和病情也越重。

在高气压环境中,肺泡中各种气体分压随之升高,气体便溶于血液,经血液循环送至各组织。大部分氧和二氧化碳被血红蛋白及血浆成分吸收,仅少量溶于血液。在高压时氮气在脂肪中的溶解度是血液的4倍,因此大部分氮蓄积于脂肪组织、神经组织中。当机体从高气压迅速转向正常气压时,气体则从溶解状态游离为气泡积聚于组织和血液中。氧和二氧化碳能参加代谢,被组织迅速吸收而利用。氮则以气泡状态存在,使相应组织发生空气栓塞。如较大静脉中有大量气泡则可随血液进入下腔静脉及右心。根据气泡进入循环系统和压迫组织的部位不同可发生一系列的症状和病变。主要是肢体运动障碍,行动剧痛,无菌性骨坏死、昏迷、偏瘫、截瘫、肺梗死,或因心力衰竭而死亡。

机体从正常气压环境到低气压时有两种情况:①气压改变速度较慢主要见于登山。此时可因高空缺氧使肺小静脉血管收缩,阻力增加,导致肺动脉高压;又可引起肺毛细血管通透性增高;加之缺氧引起的淋巴循环障碍,进一步引起高山性肺水肿。②当人体迅速暴露于很低气压环境时如乘坐非密闭座舱的飞机上升或加压密闭舱遭到破坏时,除可出现一般的减压病外还可由于急性肺膨胀引起反射性呼吸停止;因胸膜腔内液体汽化而引起超急性肺萎陷;肺泡的病理性反射也可引起反射性心搏减慢,外周小血管扩张,血压下降导致脑血供急骤减少,短时间内意识丧失或死亡。

以上几种情况均可能被怀疑为暴力性他杀而要求作法医学鉴定或排除他杀而要求确定死亡原因。

放射性损伤

放射性损伤(radiation injury)是机体在一定剂量的高能电离辐射、镭及各种放射性核素作用下所引起的病损。高能辐射包括粒子及电磁波辐射。前者有α粒子、β粒子、中子、质子等;电磁波辐射一般由许多光子的微粒组成,包括X射线、γ射线等。由于和平利用原子能的日益发展,以及在工农业、医药卫生事业和科学研究中广泛利用X射线和放射性核素,在使用不当时可对人体造成伤害,或因处理不善而造成严重灾害事故。

放射线对机体的作用机制 ①直接作用,放射线直接作用于生物大分子产生电离和激发,可破坏大分子结构,如使蛋白质链、RNA或DNA链断裂。DNA的破坏可引起细胞、染色体、基因的改变,也可损伤细胞的超微结构。②间接作用,辐射可使组织细胞中水分子电离、激发,产生大量的自由基,如OH·,它们互相作用所产生的过氧化物对组织细胞有高度毒性。③远距离作用,通过破坏神经体液调节,致全身多种功能紊乱,如引起白细胞、淋巴细胞、血小板数目下降。

放射线对机体的损害表现 ①皮肤,为最早出现的损伤。在大剂量照射后,可相继出现红斑、脱毛、水疱、坏死和溃疡。②骨髓,骨髓对电离辐射极为敏感,可使造血系统干细胞坏死,致周围血细胞缺乏,骨髓各系再生障碍。辐射的远期作用可引起白血病。③生殖系统,睾丸对电离辐射极为敏感,可抑制曲细精管生殖上皮细胞的核分裂,可发生变性坏死。持续作用可使曲细精管硬化。卵巢同样属于敏感组织。人卵巢受300rad照射后数日内,闭锁卵泡明显增加。④消化道,以口腔粘膜和上消化道病变最为常见。照射1—3周可出现:口干、急性食管炎、胃炎、小肠炎。肝小叶中央静脉淤血、灶性出血,肝细胞萎缩和不同程度的变性坏死。⑤肺脏,辐射可引起肺水肿伴透明膜形成,肺泡上皮细胞肿胀、脱落、机化。若吸入放射活性物质,则肺癌发病率明显增加。⑥心血管系统,心脏最常见的为纤维素性心包炎、心包积液,有时可发生心肌弥漫性间质纤维化;辐射使小血管通透性升高,内皮细胞肿胀、坏死,内皮下水肿。⑦中枢神经系统,早期胚胎发育阶段,小剂量电离辐射即可导致脑发育的严重障碍。成熟神经组织可发生功能变异。脊髓可显示脊髓急性坏死和横截性脊髓炎的综合征。⑧眼,晶状体在一次或多次照射后可致混浊,进而发展为白内障。

临床症状和体征 辐射对全身的强烈照射所产生的临床症状和体征称为急性放射综合征或放射病。照射后潜伏期过后,根据累及器官可分三型:①骨髓型,出现紫癜、出血、感染。②胃肠型,出现发烧、腹泻、水电解质紊乱。③中枢神经型,出现表情淡漠、嗜睡、共

济失调、抽搐、昏迷等症状。

微波损伤

微波损伤(microwave injury)是机体在一定强度的微波辐射下所发生的病损。微波是一种频率在300MHz—300GHz范围内电磁波。微波辐射对生物体的影响主要取决于它穿透生物组织的深度及其被吸收的量的多少。微波频率越高，其穿透深度越差；反之，穿透力增强。随着科学技术的发展，微波技术正在各个领域内得到日益广泛的应用，如微波通讯、雷达、微波波谱仪、微波加速器、微波精密测量、微波加热、煮熟食品、杀菌干燥、微波全息照相、微波理疗、微波针灸、微波治癌等。

微波辐射的生物效应有热效应和非热效应。引起热效应所需的辐射功率一般较高于非热效应。

(1) 热效应：指微波对生物整体或局部组织的加热作用。在微波辐射的作用下，生物组织内的电解质分子发生一系列的变化，非极性分子极化为偶极子，极性分子从原来无规则排列变为沿电场方向排列。随着高频电场方向的快速变化，偶极子在迅速改变其取向时与四周粒子发生摩擦，产生大量的热能。

(2) 非热效应：不引起生物体组织温度升高情况下所产生的生物学效应。低强度微波照射时，可产生非热效应。其机制尚不清楚，但一般认为主要损害神经系统，出现神经系统的症状和体征。

影响微波生物效应的因素很多，但主要的有：①辐射条件，如辐射持续时间、间隔、周期、波长、连续波或脉冲波等均能影响损伤程度。②局部组织的特性，如机体各部位所受辐射的功率相同，则含水分高的器官，或容易吸收电磁场能量的组织，受辐射的影响也较大。③其他，如周围环境的气象条件、高温、噪声或X射线等联合作用，均能影响电磁场对机体的损害。

微波对机体的损伤表现：①神经系统，长期接触较强的微波，可出现神经症，如头痛、头昏、乏力、嗜睡、易激动、以及记忆力减退等。微波对中枢神经系统的影响，可能是破坏血脑屏障功能。一般认为微波促进血管内皮细胞的胞饮功能而使血脑屏障对某些物质的通透性增加之故。②心血管系统，微波辐射可引起心血管系统功能紊乱，出现血压下降、血管张力减退、心音低沉、心跳缓慢、有收缩期杂音。心电图显示：QRS间期延长、ST波下降、T波低平。这些变化的产生可能由于微波辐射导致自主神经性血管张力障碍，及心肌营养不良之故。个别严重者可出现自主神经性血管危象。③生殖系统，微波辐射引起女性月经周期紊乱，乳汁分泌下降。男性性功能减退，严重者将引起不育。动物实验显示：微波辐射引起睾丸水肿，曲细精管上皮细胞坏死。④眼，微波辐射可引起晶状体水肿。严重者晶状体混浊，导致白内障。

超声波损伤

超声波达到一定强度时对机体可造成损伤(ultra sound injury)。人耳可以听到16—20 000Hz的声波。超过20 000Hz的声波即为超声波，不能被人耳所感受。超声波具有与光一样的束射性。用一束超声波可以了解不透光物质的内部情况，如用超声波诊断人体内部的各种疾病。此外，由于超声波的频率较高，容易集中其机械能量，在局部施以较大的能量来达到种种目的。超声波已广泛应用于医学、工业、地质、海洋研究及其他有关学科。在医学常用以诊断和治疗。

超声波在介质中以波的方式传播，根据介质内质点振动方向与超声波的传播方向是平行还是垂直而分横波或纵波。在动物组织内引起效应的波主要是纵波，横波很微弱。

超声波对生物组织的作用有：①机械效应，超声波在快速传播过程中，波峰与波谷引起组织内强大的压力差，使组织交替地压缩与伸张，产生正压与负压的波动，导致细胞质运动，从而使细胞内胶体发生物理性离解，并出现亚显微腔隙。超声波的剂量不同，其机械效应也各异。小剂量能对组织产生微细的按摩作用，起到治疗效果。大剂量却对组织有破坏作用。②热效应，超声波的声能被生物组织吸收后可转变为热能。不同组织有不同的吸收系数，因此，同样强度的超声波，在各种组织所产生的热能并不相等。对组织的损害主要是热效应，其损害程度取决于温度升高的程度。③化学效应，超声波能使复杂分子的化学键断裂，蛋白质变性，酶活性降低或灭活，芳香族氨基酸破坏。

超声波所引起的临床症状有：头痛、眩晕、步态不稳、睡眠失常、光感和嗅觉过敏、肢体皮肤对冷热感觉异常、手脚触觉障碍。有时体温上升，低血糖、嗜酸粒细胞增多等。

激光损伤

激光损伤(laser radiation injury)是机体在一定剂量的激光辐射所发生的病损。激光是一种新的光学技术，它由处于激发状态的原子、离子或分子在光子的作用下，形成受激辐射而产生的。激光具有“准直”和“相干”的特性。它比普通光具有更大的光压和破坏能力。激光已广泛应用于各个方面：如工业的材料加工、打孔、切割、焊接；航天事业中用作准直、测距、制导；精密测量；全息照相；激光通讯，光导纤维通讯；农业上可提早种子发芽，缩短作物成熟期；医学上用于激光手术刀、激光针灸、激光治癌和治疗视网膜剥离等；此外，还用于化学催化、核素分离、信息处理。激光器有固体

的、气体的、化学的、半导体的多种多样。其光波从紫外到红外已有几千种不同的波长。随着激光的日益广泛应用，对它的伤害作用及其防护问题，应予重视。

激光对人体伤害作用的机制有：①热效应，当激光光子和生物分子相互作用时，组织所吸收的激光能量转化为热能。热效应能使组织蛋白变性、酶失活、组织细胞坏死，甚至炭化。病变与正常组织间交界清楚。以后由于炎性渗出、出血、再生等继发改变，使得境界模糊。②压强效应，聚焦激光束焦点上的能量，瞬间能变热能，使受照射部位物质蒸发，组织热膨胀，组织液从液相转变为气相，组织细胞内的压强急剧升高而引起微型爆炸，使组织细胞受损。③光效应，体内许多组织含有色素，其种类不同，含量不等。其中以黑色素吸收激光的能量最大，所以破坏也愈严重，常用以去除黑痣。④电磁场效应，聚焦后的激光功率密度可达 $5\times10^{14}W/cm^2$，其电场强度可达 $4\times10^{8}V/cm^2$，这样的强电磁场直接作用于生物分子，能产生激励、振动、热和自由基等效应，从而导致组织细胞的损害。以上四种效应中，以热效应和压强效应最为重要。

激光对人体组织的作用，取决于激光的波长、功率和能量、密度、作用时间、吸收系数等。一般用于：消炎、止血、扩张血管、照射癌肿等。由于激光具有强大而集中的能量，若使用不慎，或未按安全操作规程，可造成意外损害或灾害性事故。

激光辐射除引起全身性功能变化，如眼痛、头痛、失眠、多汗、易激动等外，局部损伤不容忽视。眼是感光器官，皮肤又与外界环境直接接触，所以激光对人体局部的损伤，首先集中表现在眼与皮肤。

（1）眼损伤：危害最大，是激光热效应引起的。①角膜浅层毛玻璃样溃疡、混浊，角膜烧伤；角膜贯穿性圆筒形缺损，角膜全层凝固性坏死。②晶状体，激光可致晶体蛋白凝固而发生混浊。③眼底，激光容易透过眼的折光装置，而聚焦于眼底而引起损伤。较大能量的激光辐射眼底时，可引起视网膜下出血或视网膜爆裂。

（2）皮肤损伤：激光能使皮肤发生红斑、水疱、烧焦、气化等病变。毛囊内含黑色素较多，吸收能量也大，损害也较重。

物理致癌

凡能引起动物或人类发生癌症的物理因素称为物理致癌（physical carcinogenesis），主要有电离辐射、紫外线、异物和慢性刺激等。

电离辐射与癌　目前电离辐射已经成为人类环境中主要的物理致癌物，其致癌作用已被反覆证实。现知任何一种放射性物质，不论发射何种射线（α、β或γ线），只要具有电离作用，均可引起人类各种肿瘤，其中以白血病、骨肉瘤、皮肤癌、甲状腺癌和肺癌为多见。已经证明，不但是外照射，而且进入人体内的放射性物质产生的内照射亦有致癌作用，如用核素（^{32}P、^{90}S、^{226}Ra 和 ^{239}Pu 等）标记物可使狗发生肉瘤；用放射性磷治疗红细胞增多症后，相当数量的患者出现白血病；接受二氧化钍检查肝脏的病人，可发生肝肉瘤。因此，人类除了可能由于职业关系和战争事件（如第二次世界大战时在日本的广岛、长崎的原子弹爆炸），以及原子能反应堆的意外事故接受辐射外，医疗性照射控制不当，也是致癌的一个重要原因（"医源性癌症"）。人类放射致癌的潜伏期较长，约需 20—30 年。白血病和皮肤癌的潜伏期较短，有短于 10 年的。

电离辐射的致癌机制尚未完全阐明，通过对离体细胞的研究结果，认为：①射线直接导致细胞中的 DNA 结构发生变化，造成 DNA 单链或双链的断裂，在修复过程中产生畸变或染色体片段发生异常交换所致。②电离辐射作用先激活水分子，形成自由基，再引起一系列连锁反应而影响核酸代谢发生异常。③放射的致癌作用还与免疫抑制、内分泌紊乱、内环境稳定控制系统失调，或者激活病毒等因素有关。

紫外线与癌　19 世纪末发现长时间日光暴晒可发生皮肤癌，以后证实这是由于紫外线作用所致，其依据是：①皮肤癌主要见于经常暴露阳光的部位，尤其是头颈、手臂和手。②户外工作时间较长的人群中，皮肤癌发病率较高。③在同肤色人群中，居住于低纬度地区者，皮肤癌和黑色素瘤的发病数显著增多，其他恶性肿瘤却无此倾向。④白种人比较易感，典型易感者皮肤色素少或有散在雀斑，易受阳光灼伤。⑤动物实验表明，反覆用 320—250nm，尤以 320—280nm 波长的紫外线照射，可诱发皮肤癌。一次性大剂量紫外线照射有时也可诱发肿瘤。

紫外线对生物体有抑制细胞分裂、灭活酶、诱发细胞突变和杀伤组织或细胞的作用，特别是引起细胞核中 DNA 结构的改变更具有重要的意义。正常的 DNA 受紫外线照射后受损，在受损区产生嘧啶二聚体。正常情况下，在内切酶及外切酶作用下将其切除。再合成一条新链片段，随后再由连接酶将新链片段与原链连接在一起，形成一条完整的互补链。由此修复后的 DNA 复制产生的新的 DNA，均为正常的 DNA。若 DNA 修复功能缺陷，受到紫外线损伤时就易于致癌。如人的着色性干皮症（xeroderma pigmentosum，XP）是一种遗传性 DNA 修复酶缺陷病。当细胞 DNA 受到紫外线照射产生二聚体，因为缺乏修复酶，DNA 受损区段不能被切除。因此两条链复制后，一条产物是新的正常 DNA，另一条产物为具有变异的 DNA，变异的基因组或使细胞导向死亡，或使细胞导向恶变为癌细胞。

异物与癌　某些物质如片状物体、纤维等进入机体局部而发生肿瘤，称为异物致癌，虽属少见，却有临

床意义。实验研究发现，一些化学活性物质，如多种塑料所含的单体，以粉末、碎片或筛状物形式植入体内并不致癌，而某些化学惰性物质，如玻璃、金属等却可以致癌。表面光滑的移植物比粗糙的易引起肿瘤；嗜水的比疏水的异物易导致肿瘤的发生。

异物所致的肿瘤尽管组织类型有别，但都属肉瘤，大多数为纤维肉瘤，少数为骨肉瘤或横纹肌肉瘤。石棉或玻璃丝如长期吸入肺内，或植入胸腔，可诱发肺或胸膜的恶性肿瘤。临床上约有半数石棉肺患者发生肺癌，80%的间皮瘤病人接触过石棉。异物致癌的机制尚未完全阐明，有人根据实验认为，异物最先被纤维包绕，使异物隔绝，表面细胞处于孤立与稳定的环境中生长，由于长期隔离的潜伏生长而发生恶变，形成肉瘤。片状异物的致癌机制，可能与体外单层细胞培养的恶变相似，主要是由于消除细胞间的接触抑制，致使细胞发生突变或转化。

慢性刺激与癌　不少临床观察表明，慢性刺激与某些肿瘤发生有关，例如宫颈癌多见于宫颈撕裂兼有慢性炎症者；慢性胃溃疡者约有5%的病例发生癌变；舌癌或颊癌常见于与锐牙或不合适的假牙托相摩擦之处；胆囊结石症有时并发胆囊癌等。但不是所有慢性刺激最后都会引起肿瘤，有的慢性刺激可能只是促癌因素。慢性刺激的长期作用，也可能使组织发生增生或不典型增生，这种组织如果接受外界即使是微量的致癌因素，就能通过协同作用而致癌。

化学性损伤

化学性损伤(chemical injury)是指外源性化学物以一定方式接触或侵入人体后，使组织细胞结构发生改变，代谢或功能遭到损害的过程。当这种损害导致全身性代谢紊乱，引起一系列疾病甚至死亡时，通常称为中毒或中毒死。并且，将较小剂量即可致毒的外源性化学物称为毒物。

广义而论，没有一个外源性化学物是绝对无害的，但在某些条件的控制下，外源性化学物又可以是安全的。因此，某一外源性化学物是否会对人体产生化学性损伤，取决于两者作用的特定方式，包括作用的剂量，时间，途径等各种因素。

化学性损伤的形成因素　与化学物性质和机体等因素有关。

化学物的性质　除少数化学物具局部毒性(包括刺激性，腐蚀性)外，大多数化学物都是吸收后，经机体的生物转化过程，到达效应部位的仅是一小部分。因而，化学物的毒效取决于两方面：①经生物转运，转化后到达效应部位的浓度。②已达效应部位的化学物与该部位特定的作用及其强度。这两方面分别与化学物的两部分结构有关，一部分结构是与效应部位发生作用的结构，称为毒效部位。另一部分结构则主要与其在体内的转运、转化有关，决定了化学物的解离度，脂－水分配系数等理化性质，从而影响其到达效应部位的浓度。比如汞中毒，细胞中各种含巯基的酶是其效应部位，化学物中的汞是毒效部位。而含汞的各种化学物毒性不同，无机低汞化合物如甘汞在水中不溶，口服不易吸收，从肠道排泄，故毒性小；无机高汞化合物如升汞水溶性大，口服后吸收转运主要分布于肾脏，是典型的肾脏毒；甲基汞结构中，由于甲基存在，具一定脂溶性，可通过血－脑屏障，其主要毒作用在中枢神经系统，进入脑内的甲基汞逐渐代谢为汞离子不能反向穿透血－脑屏障，故造成汞在脑内大量滞留，使中枢神经系统受到损伤。这些化学物中，除汞外，甲基、氯离子即是决定其理化性质，从而影响其转运，转化过程的结构部位。同一化学物，存在状态或与人体接触时的状态不同，危害性也有不同，如气态汞比液态汞危害性大，溶液状态毒物比固体毒物易吸收等。

机体的因素　外源性化学物作用于机体，不同机体或作用时机体的状态都与作用结果有关，包括种族、年龄、性别、体重、遗传以及营养、疾病，同时伴随摄入的食物等，个别机体还可能对某些化学物表现为高敏感性，发生难于预料的异常反应。

化学物与机体相互作用的方式　(1) 化学物作用机体的量和时间：化学物对人体毒作用的大小常在相互作用的量上显示出较大的甚至质的差别。许多化学药物在规定的剂量范围内使用时有治疗疾病的作用，超过一定量时，却会产生毒性。通常，作用的量越大，毒性反应也大；反之，一些有毒性的动植物成分在低于中毒剂量时却常可用于治疗疾病。人们常用一些量值来反映和比较各化学物对机体作用的大小，诸如最大无作用量，治疗量，中毒量，致死量等。各种化学物的这些量值反映了它对机体作用及毒性的差异，由于机体的不同因素，使这些量值通常没有一个确定的数值，而是波动在一定范围内。一般，时间与剂量有关，作用时间越长，吸收越多，损伤越大。

(2) 化学物作用于机体的途径：化学物可从皮肤、粘膜、呼吸道、消化道、血液等各种途径进入机体。不同接触或侵入途径不仅可影响作用的量和速度，还可能发生质的变化。苦杏仁甙静脉注射无毒，口服则有毒；蛇毒或箭毒口服无毒，血管内注入则剧毒，有机磷农药不仅口服会中毒，还可从皮肤、粘膜吸收中毒。不同途径与作用的因果关系与化学物存在状态、理化性质有关，也与机体不同部位的生物转化过程有关。

(3) 机体对化学物的生物转化方式：大部分毒物经生物转化后，极性和水溶性增大，成为低毒、无毒物或仍以原形排出体外，这种转化方式可以起到解毒和排毒作用。代谢转化越快，解毒越快。部分化学物代谢转化后毒性增大或继发性产生其他毒性，使机体导

致进一步损伤；还有一些毒物被蓄积在机体某一部位，超过一定限度或受到其他影响后产生毒作用。

(4) 其他化学物影响：二种或多种化学物同时或先后作用于机体，可能产生二种后果。一是毒效协同使毒性增强，另一是毒效拮抗使毒性减弱。如乙醇，对一些催眠镇静剂、麻醉剂均有增毒作用，稻瘟净与马拉硫磷亦有协同作用。反之阿托品与吗啡在某些作用上是拮抗的，蛋白质能与重金属盐类结合沉淀，阻碍后者的吸收。酸、碱、脂类溶剂可使皮肤损伤或角质层破坏，增加经皮吸收等。此外，化学物作用于机体时的环境因素，如温度、湿度、气压、噪声等都可对毒性作用直接或间接地发生影响。

化学性损伤的作用类型

(1) 适应性改变：人体的生理功能具有一定的代偿能力。有些微量毒物接触或侵入人体后可以不表现出损伤作用，如用灵敏的方法可以测出某些生理生化功能的适应性改变，但在一定条件下，可表现出伤害后果。如少量接触有机磷酸酯类农药时，体内胆碱酯酶活力可代偿性增加，神经细胞及效应器官对乙酰胆碱的耐受性也增加，造成一定程度的适应性。但若随后有一次较多量的接触，即有临床症状出现。又如在汽车废气(含一氧化碳，氮氧化物，烃类等)严重污染的地区，健康人血中碳氧血红蛋白含量明显升高，表现出一定程度的适应性，但已证实，长期接触一氧化碳可导致心血管疾病的发病率增加。

(2) 亚临床改变：毒物进入人体量较少，或有蓄积性的毒物长期微量进入，可以暂时不引起典型的临床症状，但对人体是一个潜在的危害，或引起人体代偿失调或蓄积到一定限度时出现症状，在症状出现前如用灵敏的方法可发现生理生化功能的异常改变。例如铅被吸收后可逐渐转移至骨骼中，长期蓄积而不产生症状，但此时测定尿中类卟啉，δ－氨基－γ－酮戊酸(δ－ALA)可发现卟啉代谢异常改变，如果铅的接触一旦大量增加或食物中缺钙，血钙降低时，可使血铅量骤然增加而出现症状。又如在大气严重污染地区，尤其是刺激性气体的长期少量吸入，可发现每日痰液分泌量增加，表示粘液细胞已处于功能亢进状态，痰液镜检可见脱落细胞及生化组成改变(如粘蛋白含量增加)，肺功能检查显示呼吸道阻力增加。

(3) 临床病变：作用于机体的化学物超过一定量时，对机体的组织，器官的功能或形态发生明显损伤，表现出一系列临床症状或体征。化学物不同，出现症状的性质，范围，深度及时间也各有不同。①局部性损伤：化学物作用于局部，如皮肤、眼睛、呼吸道粘膜等，可造成局部性损伤。如强酸、强碱造成皮肤或粘膜化学性灼伤，某些刺激性化学物如斑蝥素、苯酚可使皮肤发泡、溃疡或坏死。②全身性反应：一定量毒物吸收后，引起全身性中毒反应，根据症状出现的快慢和临床表现，可分为以下几种：急性中毒，短时间内一次或多次吸收大量毒物可出现急性中毒临床症状；慢性和亚急性中毒，长期接触或反覆摄入少量毒物可导致慢性中毒，介于急性与慢性之间的称为亚急性中毒。同一毒物所致的急性中毒和慢性中毒的临床表现可有不同，如急性苯中毒以神经系统症状为主，而慢性苯中毒以造血系统病变为主。有些毒物被机体吸收后，当时不引起明显的病变，或在急性症状"消失"后，经一段时间又出现明显的临床症状，这种毒作用称为迟发性作用，又称缓发症。某些化学物作用于机体后，经过相当长的时间，甚至停止接触后很长一段时间，发生与一般中毒不同的病变称为毒物的远期作用，包括致癌变、致畸胎和致突变作用。对化学物的远期作用的研究还在不断发展，已在实验中发现大量化学物有这类作用，但研究对象大多处于动物实验阶段，经临床证实的仅是极少数，目前多以动物实验数据推论到人，还必须深入流行病学调查和临床观察才能确证危害性。除上述毒作用类型外，还有其他一些异常反应如致敏，致免疫抑制等。

化学性损伤的作用机制　化学物对机体的作用可能是物理的，化学的或是生理生化的，也可能是这些作用的联合。目前认识的机制有以下几种。

毒物的理化作用　(1) 毒物的溶解性能：脂溶性化学物可损害皮肤的保护层或靶细胞的脂质生物膜。如皮肤长期或反覆接触具有溶解或乳化脂质的化学物，可能产生干燥鳞屑和皲裂。

(2) 毒物的吸附：空气中漂浮的尘粒往往可吸附有害气体或蒸汽后，被吸入呼吸道，使气态毒物危害性增加，吸附其他毒物后如放射性核素等，使毒物的作用复杂化。

(3) 惰性气体：甲烷，氮气等惰性气体大量吸入导致缺氧，窒息。

(4) 辐射作用：可形成外照射或内照射造成损伤。

(5) 酸碱性及刺激性物质：这些化学物对机体有腐蚀或刺激作用。除皮肤、眼、鼻、咽喉等可被损伤外，吸入呼吸道的气体刺激物视其水溶性大小在不同部位造成损伤，水溶性大的吸入后易在上呼吸道导致炎症或收缩，水溶性小的直至呼吸道深部发生刺激作用，并可进一步造成继发性损伤。腐蚀性毒物从胃肠道进入可使胃肠道上皮细胞直接遭到腐蚀，引起炎症、溃疡，粘膜已被损伤的胃肠道更易被毒物侵入造成全身性毒作用。

毒物的生化作用　毒物从各途径吸收后，对机体的各种细胞、组织、器官产生选择性或非选择性作用。

(1) 与酶作用：是化学物使人体损伤的主要机制，有以下几种作用：①非选择性作用，某些强酸碱性物质或化学变性剂与酶直接作用均可使酶变性失活，但酶的作用具高度特异性，对这些化学物却不能完成代谢

和破坏;毒物与酶或酶的某种成分直接作用,如氰化物,一氧化碳可与含铁酶中的铁结合使酶失活或抑制,巯基酶可与铅、汞等作用而失活,有机磷酸酯类和氨基甲酸酯类农药能分别使乙酰胆碱酯酶的丝氨酸残基磷酰化和氨基甲酰化,从而抑制该酶的活性等。②竞争性抑制,毒物与底物竞争酶或酶所需辅助因子使酶丧失活性,当毒物的化学结构与底物或辅助因子结构类似时,往往有竞争作用。有不少抗癌药物毒性显著正是因为这种作用在正常组织和肿瘤组织间差异较小。③毒物通过酶的作用合成新的毒性产物,如剧毒杀鼠药氟乙酰胺,通过辅酶A的作用,将氟原子转移到柠檬酸上,生成新的毒性产物氟柠檬酸,后者与三羧酸循环中的顺乌头酸酶牢固结合,阻断了柠檬酸的氧化,造成机体代谢障碍,此种不可逆结合称为"致死合成",氟柠檬酸还可直接刺激神经系统并对心肌有明显损害。④毒物本身为酶,如蛇毒、蜂毒、细菌毒素的某些成分本身即为酶,磷脂酶可溶解红细胞,蛋白酶可破坏细胞或抑制血液凝固,还有些毒物会诱导酶的合成或促进酶的活性,从而干扰代谢。

(2) 非酶机制:毒物与机体中的其他非酶成分直接作用。如一氧化碳与血红蛋白结合成无输氧功能的碳氧血红蛋白;铅、汞等重金属与蛋白质中的巯基、羟基、氨基、羧基等结合改变了蛋白质的功能;毒物或其代谢产物作用于核酸时,可改变基因的复制、转录,影响蛋白质合成,各种致癌,致突变的化学物多是通过此种作用;与脂质共价结合引起毒性,如四氯化碳,氟烷即是通过自由基反应与脂质结合、导致肝脏毒性;机体的正常成分在毒物作用下异常量的释放,如2,4-二异氰酸甲苯酯进入机体后可导致局部组胺或组胺样物质的大量释放,产生特征性炎症,许多化学物的急性刺激可通过下丘脑-脑垂体-肾上腺皮质轴引起下丘脑分泌促皮质激素释放激素(CRH)、垂体促肾上腺皮质激素促进肾上腺皮质激素的分泌。释放激素可能是许多化学物质发挥毒性作用的共同机制。

(3) 继发性中毒机制:毒物在体内代谢转化后生成的毒性产物或最初直接作用所致毒性物的蓄积可造成继发性损伤。在毒物的代谢转化中,以氧化代谢后毒性提高的可能性较大,如硫代磷酸酯类化合物经肝脏微粒体酶系氧化后,毒性增大;稠环芳烃3,4-苯并芘或黄曲霉毒素的致癌作用,也与其氧化产物有关。通常毒物经还原、水解、结合等代谢后一般比原化合物毒性减少,但少数也可产生具更大损伤性物质,如硝基苯还原为对氨基酚后,毒性为前者的50—80倍,硫酸二甲酯缓慢水解成甲醇和硫酸后,毒性和腐蚀性均增加;结合后一般可减毒或完全解毒,但如结合过多,时间过长,机体会由于丧失致命量的某些成分而被损伤。毒性产物的蓄积引起继发性损伤的可能性也较大,尤其对于肝脏和肾脏,如肾脏被损伤后阻滞了废物的排泄可使肝脏受损;甲醇、甲酸酯类、三聚乙醛、铵盐等中毒可继发代谢性酸中毒等;毒物与机体蛋白质结合后可产生新的抗原,从而使机体过敏,发生变态反应等。继发性器官受累:与其他病因造成的损伤一样,化学性损伤可累及其他部位乃至整体,如肺受到损伤时,由于肺血流受阻,对心脏发生类似的间接损伤。不少急、慢性中毒都可造成继发性心血管损害,许多毒物还可能直接或间接地引起神经系统的损害,如毒物所致的严重缺氧可首先使中枢神经系统受损,甚至丧失生命功能。

药物损伤

由药物或药物相互作用引起人体组织、器官功能性或器质性的改变,造成机体损害称为药物损伤(drug injury)。药物损伤可导致药源性疾病。其所导致的疾病归属于医源性疾病;非正常医疗需要时,由于滥用某些药物及误用误食等也可导致药物损伤,引起一系列疾病甚至产生严重后果。

药物损伤所致的医源性疾病　药物用于正常医疗时,由于药物的药理、毒性作用;病人的个体情况以及用药的剂量、时间及配伍方式不同都有发生药物损伤的可能,从而导致医源性疾病。

药物方面的原因　由于至今不少疾病机制尚未完全阐明,在医疗用药中,药物的药理性质及其质量均难以达到理想程度,故临床用药中尚存在以下问题。

(1) 药物本身的药理作用:因药物的药理作用及其选择性,使某些药物在发挥治疗作用的同时带来副作用,对健康造成损害。如作用于β受体的药物,若对β_1与β_2受体的选择性不高,即可造成副作用,异丙基肾上腺素治疗支气管哮喘时同时兴奋心脏,可引起心悸甚至产生严重后果;心得安在治疗心律失常时也可能阻断支气管平滑肌的β_2受体,可致哮喘患者病情加剧。许多抗肿瘤药物在肿瘤细胞与正常细胞之间选择性不高,往往对正常细胞也有杀伤作用,造成骨髓抑制,心、肝功能损害等后果;免疫抑制药物,除直接使白细胞显著减少外,还可导致条件致病原的继发感染。此外,某些药物由于本身的药理作用产生治疗矛盾。如广谱抗生素使用较长时间后,易造成肠道内菌群失调及维生素B、K缺乏症;用氯霉素治疗伤寒时,如一次用量过多,消灭大量伤寒杆菌,菌体释放出异体蛋白,使患者出现过敏性休克等。

(2) 药物质量的影响:由于生产、检验等水平所限,药物生产中带来的某些杂质,及因药物不稳定性产生的杂质也可对人体产生损伤,尤其当这些杂质及其毒性在未被证实前往往难以预料,后果严重。本世纪最大的用药事故——反应停(thalidomide)的使用,造成了1万多名形似"海豹"的畸胎儿,事后发现是反应停

的光学异构体杂质所致，实验证实：R(+)-反应停具有镇静催眠作用，对妇女妊娠反应有效，而 S(-)-反应停却强烈致畸。四环素降解产物可能造成范可尼综合征（急性肾小管酸中毒）。此外，药物生产所用辅剂也可因其毒性或与药物作用对人体产生损伤，曾发现用工业品二甘醇作溶剂配制磺胺制剂，对用药者肝、肾造成严重损害，致使 100 多人中毒死亡。

机体方面的原因 机体的个体差异，某些病人的特异质反应及药物变态反应也可致药物损伤。尤其是一些对个体差异较大的药物，剂量稍有不当，即易产生毒、副作用。对于肝、肾病患者，由于解毒、排毒功能降低，更易发生毒副反应。

用药方式不当 (1) 用药的量和时间：由于用药时间过长或剂量过大可造成药物损伤。如长期服用阿司匹林可使消化道溃疡出血；过多使用氨基糖甙类抗生素会损害第Ⅷ对脑神经和肾功能；长期应用皮质激素可致肾上腺皮质功能减退，甚至萎缩。对于一些治疗量与中毒量接近的药物以及有蓄积作用的药物更应注意用药的量和时间。如洋地黄，苯妥英钠等。

(2) 药物的相互作用：为改进药物的药理作用，提高疗效，常采取合并用药，当二种或二种以上的药物在同时或前后序贯用药时，就可能相互发生作用，产生新的物质或改变其药理作用，反而产生有害的结果即对人体造成损伤。有以下三种作用：由于药物的理化性质所引起的相互作用，尤其当药物处于液体状态时，更易发生作用，如将多种药物加入输液中滴注，应注意配伍禁忌。有时药物与赋形剂之间的相互作用也会影响到用药后果。如苯妥英钠片原用碳酸钙作赋形剂，后改用乳酸作赋形剂，用于癫痫病人后出现了共济失调，精神障碍及复视等中毒症状，其原因是苯妥英钠可与碳酸钙作用而与乳酸不发生作用，而两者片剂中苯妥英钠含量不变，致使后者出现了苯妥英钠中毒症状；由一个药物改变了另一药物在体内的吸收、分布、代谢或排泄等转运过程，从而使毒性增加。如地高辛与普鲁本辛合用时，由于后者能减弱肠蠕动，而地高辛在肠道吸收，使其在小肠时间延长，吸收增加，就能引起地高辛中毒。有些药物可改变其他药物的代谢作用，如苯巴比妥可使许多药物代谢加速。当使用双香豆素抗凝药时，长期服用苯巴比妥者需用三倍于通常剂量的双香豆素才能达到抗凝效果，若一旦停用苯巴比妥，则有出血危险。又如某些磺胺类药物及其代谢的乙酰化产物在尿中溶解度低，如与水溶性的酸性药物同时使用，就易在肾小管内析出结晶，造成少尿、无尿甚至尿毒症。药理效应上的相互作用，如胍乙啶的降压作用与阻断肾上腺素能神经末梢摄取递质（去甲肾上腺素）有关，如果同时使用去甲肾上腺素，则因后者被肾上腺素能神经摄取减少，其升压作用可增强几倍，有发生高血压危象的可能。又如治疗心力衰竭时常合并使用强心甙和利尿药如噻嗪类利尿药，呋塞米（速尿）等，由于后二种药物都属于排钾类药物，长期使用可造成低钾血症，使心肌对强心甙敏感性增加，易发生中毒。

药物滥用引起的损伤 间断或不间断地自行使用某些与医疗目的无关的药物称为药物滥用。由于滥用的药物多为具依赖性潜力的物质，故用药者不可自制地，不断追求药物，从而使用药者身、心两方面受到损伤，同时也对社会带来危害。被滥用的药物主要有三大类：①麻醉性药品，包括阿片类及其人工合成药物、可卡因、大麻等。②精神药品，包括镇静安眠药、中枢兴奋剂、致幻剂等。③其他，包括嗅吸剂如氯仿、笑气等挥发性药物，非麻醉性镇痛药如阿司匹林，扑热息痛及乙醇等。滥用药物对人体的损伤主要表现在以下几方面：

(1) 药物依赖性：药物依赖性曾称为药物成瘾，1973 年起，世界卫生组织统一称为药物依赖性。定义为：药物依赖属于一种由于生活机体与药物相互作用所产生的特定心理，有时也包括生理状态。这种状态以不断或周期性地强制用药，以期体验其用药后的心理效应，并有时避免断药后一系列不适的躯体上的反应为特征。在用药同时可以产生或不产生该种药物的耐受性。因此，药物依赖性是滥用药物的后果，一旦终止用药，即产生心理及生理上的二种依赖性，在心理上有强制性觅药、不考虑一切后果的心态，生理上即产生一系列药物戒断综合征。有些药物如吗啡、海洛因等兼有上述二种依赖性；有些药物则只有精神依赖性如可卡因等。有些药物则显示交叉依赖性，如中枢神经镇静剂之间、阿片类药物之间常有很大程度的交叉依赖；乙醇与巴比妥类药物之间具有部分的交叉依赖性。依赖性的形成与滥用药物的种类、剂量、途径及时间均有关，还与用药者的意志和个性倾向有关。

(2) 药物本身的毒性：被滥用的药物多为麻醉性、精神性药物，对中枢神经、精神意识过度作用即可产生中毒症状甚至死亡。如吗啡类药物对呼吸中枢有抑制作用，过量即可致昏迷，呼吸抑制造成严重缺氧，血压下降，最后死于呼吸麻痹。巴比妥类镇静药物对呼吸中枢亦有抑制作用，中毒出于昏迷、呼吸抑制还可致继发性循环衰竭。而苯丙胺类中枢兴奋剂则反之，可引起交感神经系统和中枢神经系统的兴奋，过量即可造成心律失常，血压升高等危险。可卡因虽为局麻药物，但中毒时，主要也由于呼吸中枢抑制及循环障碍等。首次滥用药物，可因耐受性差，用量过大而中毒；连续滥用后，往往由于耐受性而增加用量，虽耐受性增加，但致死量不一定增加。如巴比妥类，当耐受性产生后，致死量一般不变，此时用药过量即可造成昏迷和呼吸抑制。当毒瘾戒除后一段时间，耐受性下降，如再次滥用，也可能中毒。尤其当几种药物同时滥用时，中毒情况更为复杂。此外，滥用药物的慢性中毒者还可产生

神经精神疾病，如苯丙胺可形成中毒性精神病，乙醇可造成以记忆障碍为主的智力减退症状群，不少慢性中毒者常兼有人格变态。还有的药物可通过脐血循环影响胎儿，如可卡因可使胎儿产生耐受性。

(3) 并发症：滥用药物者一旦产生依赖性后，其唯一心念即是获取药品，亦常因药品、容器、注射器等污染造成一系列周身感染及内脏损伤，如局部感染、肝炎、性病、艾滋病及神经、肌肉病变等。

农药中毒

人体直接或间接接触、吸入或食入农药后所引起的中毒称为农药中毒(agricultural chemical poisoning)。农药指防治农作物与农产品的病虫害，鼠类及杂草的药剂，也包括植物生长调节剂，脱叶剂及辅助剂等。其中较易造成中毒的是杀虫剂和杀鼠剂。此外还包括农药中所含的一些有毒杂质，有毒助剂，溶剂等。

农药的结构和类型　其结构和类型很多。如无机农药有白砒，砷酸钙，磷化锌等；有机农药有有机磷，有机氯，有机汞，有机氟，有机氮，安妥，敌鼠等；植物性农药有烟草，鱼藤，除虫菊；微生物农药有叶枯散，九二〇等。由于结构不同，理化性质、生物作用也各不相同，中毒机制也各有不同。

农药引起中毒的原因　人类在生产劳动，日常生活中接触农药机会较多，故农药对人具较大危害性。引起中毒的原因可能有以下方面。

(1) 职业：农药在生产、运输、分销、贮存、施用等各个环节，如防护不当都有可能使接触者中毒。尤其是某些挥发性较大，易经皮肤吸收，蓄积性大的剧毒和高毒品种如有机磷，有机氯，氟乙酰胺等。

(2) 食品污染：施用农药后，未超过安全间隔日期即食用的农产品，某些残留有农药的食品、包装容器、材料、分装工具等都可使食品或饮料直接污染造成中毒；特别是一些化学性质稳定，半衰期长，残留量较高的农药或其有害的代谢物如 DDT、六六六等；一些动物性食品也可能通过食物链使所含农药富集，间接造成中毒。

(3) 环境污染：人类的生活环境如水源、空气、土壤被农药污染后，也可直接或间接导致农药中毒；环境生态的破坏，农药生产过程中的废弃物等都可能引起农药中毒。

(4) 意外事件：自杀、他杀、误食农药或生产中意外事故。

农药致毒的特点　由于农药毒性差别不同、中毒途径及接触时间长短不同，故有不同的特点。

(1) 毒性差别大：各种农药对人的毒性和危害性差别很大，即使同一农药，不同的质量和纯度，不同的剂型，实际毒性也可有较大差别。①质量和纯度对毒性的影响：目前，许多农药在对病虫害、鼠类的毒性与对人类的毒性之间尚无显著的选择性，故一般农药对人都具一定毒性，而且对其质量和纯度的要求远远不如用于治病的药品那么严格，常带有较多杂质，即使毒性较小的品种，也会因某些未经分离的杂质，包括异构体等带来较大毒性；即使同一种农药，批号不同，其中所含杂质不同，在毒性上也可能表现出较大差别。如内吸磷有硫离型和硫联型二种异构体；除虫菊也有顺、反式二种异构体，毒性均有不同。又如马拉硫磷中可能混入异马拉硫磷和马拉氧磷二种杂质，使毒性更大。②不同剂型，毒性不同：不同剂型影响到农药毒性作用的发挥和进入体内的吸收转运过程。如施用对硫磷时，以乳剂稀释液喷洒易引起中毒，而低浓度粉剂撒布时则很少发生中毒。此外，某些辅助剂和溶剂也会对毒性带来影响。③急性毒性，慢性毒性和蓄积毒性之间常无一定的相关性，急性毒性往往只能反映该农药毒性的一个方面。

(2) 中毒途径：农药中毒途径可以多方面的。①经皮肤、粘膜吸收：农药中毒除从胃肠道进入外，经皮肤粘膜吸收是一重要途径。许多农药可通过无损皮肤很快吸收，经皮肤吸收的毒物与其油/水分配系数有密切关系，如杀虫脒在8小时中经人皮肤渗透率为26.7%，而拟除虫菊酯仅为0.62%，原因是杀虫脒溶于水也溶于有机溶剂，而拟除虫菊酯仅溶于有机溶剂，几不溶于水，表明油/水分配系数接近1的农药较易穿透皮肤。同样，杀虫脒的经皮渗透率又为马拉硫磷的5.9倍，因为后者溶于酯但微溶于水。由于农药经皮吸收与分配系数有关，故也与环境因素如温度，湿度等有关。此外，脂溶性的辅助剂和溶剂，如苯、醇等也会加强皮肤对农药的吸收，苯与甲苯可损伤皮肤角质层，破坏皮肤完整性；醇、酯类等能增强某些农药的穿透力。②通过活化增毒及食物链富集作用：某些农药在环境中经代谢变化后有活化增毒作用，还可在动、植物体内长期蓄积，浓度增加而富集，对人毒性增大。如某些有机汞化合物在自然界中可被还原为金属汞，经微生物作用又可转化为剧毒的甲基汞，并在鱼、贝类体内富集，经食物链使人中毒。有机砷农药在土壤中也可被还原为无机砷，毒性增加。硫代磷酸酯农药经氧化后被活化增毒。狄氏剂在土壤表面经紫外线作用后可形成毒性更大的光解产物。经食物链中毒的农药多是毒性剧烈或经动物体内代谢活化而增毒的农药，通常又称为二次中毒，如氟乙酰胺，氟乙酸钠等，食用了因这些农药中毒死亡的家禽、家畜后，都可能引起二次中毒。

常见的致毒农药　有以下几种。

有机磷农药中毒　本类农药主要用作杀虫剂、杀菌剂，也可用作杀鼠剂等。按毒性大小，本类农药可分为剧毒、高毒、中等毒和低毒四类。按结构类型大都属

于有机磷酸酯类和硫代磷酸酯类，也有磷酰胺酯、焦磷酸酯及其他们的硫代化合物。纯品多为油状，少数为结晶性固体，呈淡黄色至黄棕色，少数为无色，难溶于水，易溶于有机溶剂。大多数有机磷农药尤其是含硫者都具特征性蒜臭味，常可作鉴别。本类农药性质较不稳定，多数易被氧化，水解，异构化等，在碱性条件下，更易迅速分解破坏，温度，水分亦促进这些过程的进行。常用的剂型有乳剂、油剂、粉剂、喷雾剂和颗粒剂等。

有机磷农药经呼吸道、胃肠道、皮肤、粘膜均可侵入人体，吸收后经血循环很快分布于全身，毒作用广泛，能抑制多种酶，主要为乙酰胆碱酯酶，使其发生磷酰化而失去活性，从而造成乙酰胆碱大量蓄积，以乙酰胆碱为传导递质的神经过度兴奋，最后转入抑制和衰竭，使各项功能失调呈中毒症状。一般急性中毒时，血液中乙酰胆碱酯酶的活力水平与中毒程度呈正相关；长期接触少量有机磷农药者，血液胆碱酯酶活力水平与症状，体征之间无一致性；少量接触时，酶活力可代偿性增加，神经细胞及效应器对乙酰胆碱的耐受性也增加，可造成一定限度的适应性，若随后有一次较大剂量的接触，则机体因不能代偿即发生急性中毒；有些患者在急性中毒之后或未曾出现急性中毒可能发生迟发性毒作用。

除有机磷农药本身毒性外，工业品农药中常含有一些杂质，带来或增加了毒性，如乐果里的"中性油"能使中枢神经系统表现异常兴奋。

有机氯农药中毒　有机氯农药主要用于杀虫，也可杀螨、杀菌等，有滴滴涕(DDT)，六六六(六氯环己烷)，氯丹，毒杀芬等。多为白色或淡黄色结晶或固体，少数为淡黄色浓稠液体，有些品种具特殊嗅味。本类农药易溶于多种有机溶剂及脂肪中，不溶或难溶于水。化学性质稳定，不易分解，故残效持久，在动、植物体内可长期蓄积，亦可污染大气、水源、土壤和农作物，破坏生态平衡；对其慢性，残留毒性问题已引起广泛注意，有些国家已停止使用。

有机氯农药可经呼吸道、皮肤和消化道进入人体，包括通过食物链进入人体。经吸收后，大部分分布于脂肪组织，还可经胎盘传递给胎儿，对此长期影响有待于进一步研究。中毒时，除对胃肠道刺激作用外，主要损害中枢神经系统，作用于感觉，运动神经纤维和大脑皮质运动区，可反覆发生抽搐甚至癫痫样症状。长期接触可导致神经衰弱，严重时损害肝、肾组织。此外，有机氯易促使心脏对肾上腺素过敏，诱发心室颤动。油及酒类可加快有机氯的吸收，毒性增大。

氨基甲酸酯类农药中毒　本类农药根据结构中氨基和酯基的取代基不同衍生出多种化合物，作为杀虫、杀菌、除草剂等使用。常用的有西维因，叶蝉散，灭杀威，速灭威，呋喃丹等。多数为无色或白色结晶，一般无特殊嗅味，易溶于丙酮、乙醇等有机溶剂，难溶于水；对光、热较稳定，碱性条件下易分解。

本类农药中毒多因生产或使用中防护不当或意外误食而引起。可经消化道、呼吸道及皮肤吸收，但经皮肤吸收毒性较其他途径为低。中毒机制与有机磷化合物类似，主要是抑制血液胆碱酯酶，造成胆碱能神经兴奋症状，症状与酶的抑制程度平行。该机制的原理是因为此类化合物在立体构型上与乙酰胆碱相似，可与胆碱酯酶活性中心的负矩部位和酯解部位结合，形成复合物，进一步成为氨基甲酰化酶，使其失去了水解乙酰胆碱的活性。但大多数氨基甲酰化酶较磷酰化酶易水解，使酶易于恢复原有活性，因此，本类农药对胆碱酯酶的抑制较有机磷农药为弱，而且是可逆和暂时的，在停止接触后，经1—4h，酶的活性可逐渐恢复，症状缓解，甚至消失。

氨基甲酸酯类农药在体内易分解，排泄较快。代谢物毒性一般较原药为小，并迅速从肾脏排泄。如西维因在体内主要水解为1－萘酚，尿中萘酚排出量增加即可有助于西维因中毒的诊断。除呋喃丹外，本类农药大多属于中、低毒农药，但由于在生物体内或体外可被亚硝化生成亚硝基类化合物，后者与亚硝胺相似，具强诱变性能，已有动物实验显示西维因有致畸作用，但本类农药对人类是否有致畸、致癌作用，目前尚无定论。

其他常见的农药中毒　(1)杀虫脒：又名氯苯脒，为一种有机氮类农药。常用其盐酸盐，白色结晶，易溶于水，游离碱溶于有机溶剂。毒性较有机磷、有机汞、有机氯等农药低，残留量小，而药效类似，故发展快，有替代其他杀虫剂的趋势。但如生产和使用时不慎或误食也可引起中毒。经消化道或皮肤吸收，主要中毒症状表现为嗜睡、乏力以及代谢产物——对氯邻甲苯胺对膀胱的刺激症状、血尿等；长期接触高浓度的杀虫脒可致皮肤损伤；慢性毒性表现为神经衰弱综合征，血压偏低及某些自主神经功能障碍等。其中毒机制一般认为是对交感神经的作用，不影响副交感神经。杀虫脒及其代谢产物能迅速从尿中排泄，故吸收后无明显蓄积作用，但在植物体内残留时间较长，水果、蔬菜应禁止使用，粮食作物也应在距收获期40天以前使用，并限制用量。动物实验发现杀虫脒及其某些代谢物有致癌作用，但对人尚无证据。

(2)磷化锌：无机杀鼠剂。纯品为深灰色、具光泽粉末，有强烈的电石臭味，遇酸产生磷化氢(PH_3)气体，毒性大，是磷化锌中毒的主要原因，作用于中枢神经系统，心血管系统和肝、肾等实质性器官，其中以中枢神经系统损害最甚，引起相应症状，病程迁延者可引起心、肝、肾等实质器官的损害。中毒多由误食或吸入磷化氢气体造成。

化学致癌物

能引起动物或人类发生癌症的化合物，称为化学致癌物(chemical carcinogen)。经流行病学调查和动物实验证明有致癌作用的化学物质达1000余种，其中有些与人类癌症发生有关。目前已知能引起人类肿瘤的化学致癌物见表1。

表1　目前已知能引起人类癌症的化学致癌物

化学致癌物	癌的发生部位	主要接触的途径	发生癌变的时间(年)*
化学混合物			
煤烟、焦油及矿油	皮肤、肺	皮肤、吸入	9—30
香烟的烟	肺	吸入	
工业化学产物			
β萘胺	膀胱	吸入、皮肤、口服	13—30(16)
联苯胺	膀胱	吸入、皮肤、口服	13—30(16)
4-氨基联苯	膀胱	吸入、皮肤、口服	13—30
金胺的制备	膀胱	吸入、皮肤、口服	13—30
苯	造血系统	吸入、皮肤	6—14
氯甲醚	肺	吸入	5+
二氯甲醚	肺	吸入	5+
芥子气	肺、喉	吸入	10—25
赤铁矿的开采(氡?)	肺	吸入	—
铬(铬酸盐)的生产	肺、鼻腔	吸入	5—47(15)
镉(氧化镉)的应用	前列腺、肺?	吸入、口服	—
镍化合物	鼻窦、肺	吸入	3—30(22)
石棉	肺、胸膜、消化道	吸入、口服	4—50(18)
砷化合物	皮肤、肺、肝?	皮肤、吸入、口服	10+
β丙内酯	鼻腔、喉	吸入	10+
氯乙烯	肝、肺? 脑?	吸入、皮肤	12—30
药物			
氯霉素	造血系统	口服、注射	
环磷酰胺	膀胱	口服、注射	
溶肉瘤素	造血系统	口服	
β萘胺	膀胱	口服	
己烯雌酚	子宫、阴道	口服	
某些激素类避孕药	肝	口服	
睾酮	肝	口服	
非那西丁	肾盂	口服	
苯妥英钠	淋巴组织	口服、注射	(20)
自然界的产物			
黄曲霉毒素等真菌毒素	肝	口服、吸入	
咀嚼槟榔	口腔粘膜	口服	
未经确定的人类化学致癌物示例			
亚硝基化合物	肝、食管、胃、肾等	口服、吸入	
苏铁素	肝	口服	
黄樟素	肝	口服	
吡咯烷生物碱	肝	口服	

* 括弧内数字为大约平均时间

化学致癌物的生物学特性　主要包括：①化学物致癌作用与接触致癌物的剂量呈正比，剂量越大，则肿瘤发生率越高，潜伏期也越短。②从接触化学致癌物到肿瘤发生的潜伏期很长，在人类大约为5—30年。

③正常组织经化学致癌物作用后转化为恶性生长是一个多阶段的过程。④某些化学致癌物仅起始动作用，但受到各种促进因子(亦称促癌剂或辅助因子)的影响。⑤化学致癌物作用于活跃增生的组织细胞易发生癌变。⑥同一种性质的化学致癌物诱发的各种肿瘤，常具有不同的抗原性和不同的表现。⑦同一种化学致癌可引起不同组织的肿瘤，而同一种肿瘤也可由不同的化学致癌物所诱发。

化学致癌物的分类 化学致癌按其作用方式分为两大类：①直接致癌物。这类化学物具有亲电子性，进入机体内不需要经过代谢即可与大分子中的受体结合而致癌。这类化学致癌物的代表性物质为烷化剂类中的氮芥、溶肉瘤素、硫芥、亚硝酰胺等。烷化剂的生物作用与X射线类似，能引起致畸、突变和癌变。直接致癌的化学致癌物性质活泼，污染环境后很快失活，所以对环境的影响较小，进入体内可经过解毒而排出。②间接致癌物。多数的化学致癌物属于这类，本身不直接致癌，必须经过体内代谢活化，变为具有亲电子结构的化合物才能致癌。间接化学致癌物的活化大多为氧化反应，如 *N*-羟化、环氧化等。这类化学物质在环境中非常稳定，所以对环境的污染影响极大。间接致癌化合物的非活性型称为前致癌物，它们经过代谢活化后成为可使靶细胞癌变的活性物质，则称为终致癌物，而将由前致癌物转变为终致癌物的中间衍生物称为近致癌物。间接化学致癌物在体内既可被活化产生亲电子物质而致癌，也可通过其他途径(如水解、结合)而被解毒和排出，所以其最终是否产生致癌效应取决于活化和解毒两种反应之间的比例。致癌性化合物有需代谢活化的和不需代谢活化的两大类：

(1) 不需代谢活化的：①烷化剂：硫芥、氮芥、环氧化物、乙烯亚胺、烷烃磺酸盐、环内酯、亚硝酰胺。②无机化合物：金属及类金属、石棉。③放射性化合物。

(2) 需代谢活化的：①多环芳烃：碳环类、杂环类化合物。②芳香胺：碳环类、杂环性氨基及硝基化合物、氨基偶氮化合物。③亚硝胺。④肼类：肼、烷基肼、烷基偶氮化合物、烷基氧化偶氮化合物。⑤激素及有关物质：雌激素、致甲状腺肿药物。⑥其他：尿酯、四氯化碳、DDT、狄氏剂、真菌毒素、苏铁素、氯乙烯、乙硫氨酸、黄樟素、吡咯烷生物碱、丝裂霉素C。

引起人类致癌的化合物 化学致癌物按其对人类的致癌性可以分为：①肯定对人类有致癌作用的物质。经流行病学调查证实对人类有致癌作用的物质约40种，包括黄曲霉毒素、砷、4-氨基联苯、苯、联苯胺、硫唑嘌呤、马利兰、β萘胺、环磷酰胺、己烯雌酚、铬、镍、氯乙烯、石棉、硫芥、非那西丁等。②对人类疑有致癌作用的化学物质。这类物质经动物实验确证有致癌作用，但流行病学调查未能确定与人类肿瘤的因果关系，目前已知的有亚硝胺化合物、镉和镉化合物、苯并芘、铍、铁、碱性品红、邻二甲基联苯胺和二氯联苯胺等37种。③对人类具有潜在致癌作用的化学物质，其化学结构与肯定致癌类似，仅在少数动物中诱癌试验阳性，或仅只是致突变试验阳性。这类数目较多，已知的达159种，包括金属中的钴、铅、汞、烷化剂(乙撑亚胺)、硝基喹啉，N-2-乙酰氨基芴，邻位氨基偶氮甲苯，硫酸二甲酯，四氯化碳，二甲基肼，β丙内酯，甲基硫脲嘧啶，丝裂霉素C以及一些农药如五氯硝基苯和双氯乙基醚等。

化学致癌物的活化 间接致癌化合物须经机体的代谢活化才起致癌作用，现分类举例如下。

(1) 多环芳香烃类：这是由多个苯环缩合而成的碳氢化合物及其衍生物，最常提及的烃类致癌物是以二苯蒽为其基本结构。这类化合物主要由含碳物质的不完全燃烧产生，存在于煤烟和香烟的烟雾、熏烤食品及汽车排出的废气中，在工业污染的环境中含量最高。

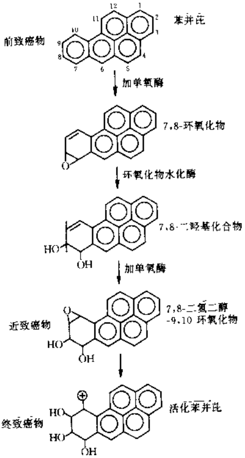


图1 苯并芘的活化过程

它们不溶于水而溶于脂肪或有机溶剂。此类化合物以苯并芘为代表，在紫外光线下产生特殊的荧光可用来进行测定。苯并芘在多种动物经各种途径进入体内均可诱发肿瘤，并在体外用培养的支气管上皮细胞加入^{3}H-苯并芘的实验，证实其代谢活化的过程(图1)。此类致癌物也可在体内产生，例如胆固醇经肠内细菌

作用后生成的脱氧胆酸，有可能在体内转变为致癌的甲基胆蒽。

(2) 芳香胺类：实验证实能致癌的芳香胺类包括β萘胺、联苯胺、4-氨基联苯、联甲苯胺和金胺等，其中以2-乙酰氨基芴(2-AAF)为芳香胺类的代表。在染化、橡胶、电缆、电线和印染等工业中芳香胺可引起职业性膀胱癌。研究进一步发现N-羟基AAF还需代谢活化，硫酸AAF为其终致癌物(图2)。

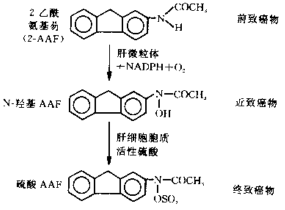
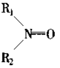


图2　2-乙酰氨基芴的活化过程

(3) 亚硝胺类：这类化合致癌物能诱发许多动物产生不同部位的各种肿瘤。烟草、谷类、酒类和食品工业的防护剂等可能含有微量或少量的亚硝胺。亚硝胺类的一般化学结构式为：，R_1为烷基，R_2为烷基或芳基，具有此基本结构的有二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、甲基苄基亚硝胺、甲基丁基亚硝胺和杂环化合物(如吗啉亚硝胺和哌啶亚硝胺)(图3)。

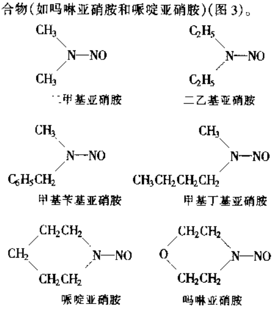


图3　亚硝胺类致癌物的化学结构

亚硝胺可由亚硝酸盐和仲胺在胃内合成。亚硝酸盐由硝酸盐转变而来，而硝酸盐普遍存在，它在细菌、真菌或酶的作用下，或在植物体内还原为亚硝酸盐。仲胺存在于鱼类、谷类或烟草中。实验研究表明，不同结构的亚硝胺有特异的器官亲和性。对称烷基的亚硝胺常诱发肝癌，而不对称者则易诱发食管癌；二丁基亚硝胺能引起膀胱癌，而二戊基亚硝胺则诱发肺癌等。亚硝胺类化合物也须经过酶活化后形成终致癌物。例如二甲基亚硝胺经过酶促反应，经重氮甲烷而形成自由甲基(CH_3^+)，后者为终致癌物(图4)。与亚硝胺结构相似的亚硝酰胺(如亚硝基甲脲)，则不需经过酶的活化，直接生成重氮甲烷和自由甲基。

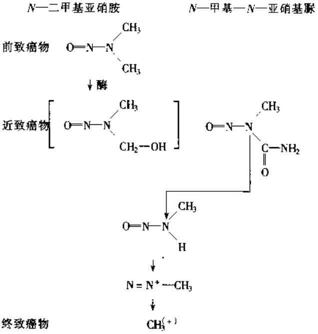


图4　二甲基亚硝胺的活化过程

(4) 黄曲霉毒素：Lancaster(1961)用黄曲霉毒素(aflatoxin，AF)污染的花生粉喂饲动物，成功地诱发了

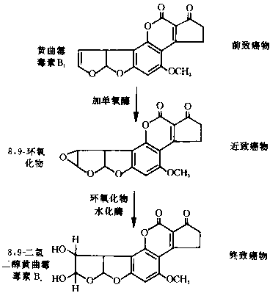


图5　黄曲霉毒素 B_1 的活化过程

大鼠肝癌。目前已确定化学结构的 AF 达 18 种，其中以 AFB_1 的致癌性最强，其次为 AFM_1、AFG_1、AFB_2 和 AFG_2 等。AFB_1 可在多种动物引起肝癌等肿瘤，其致肝癌强度比奶油黄(4－二甲基氨基偶氮苯)和二甲基亚硝胺相应的增加 900 和 75 倍，它是目前已知的化合物中最强的化学致癌物。近年根据流行病学调查结果，表明黄曲霉毒素与人类肝细胞癌的发生有密切关系。研究表明，AFB_1 进入体内需经中间代谢形成终致癌物后，方可与 DNA、RNA 或蛋白质结合而致癌(图 5)。近年的研究发现，除黄曲霉毒素外，还有 10 余种真菌毒素，如黄米霉素、白地霉素和互隔交链孢霉素等也可以在动物中实验性致癌。

化学物致癌的机制 各种间接化学致癌物经代谢活化后生成的终致癌物，虽然结构不同，但有其共同的特点，即一定具有一个活泼的亲电子基团，如 C^+ 亲电子剂(烷化剂类)、N^+ 亲电子剂(O－酰基羟基胺类)、O^+ 亲电子剂(酰基过氧化氢类)和 Ni^{2+} 亲电子剂(重金属离子)等，它们的亲电子基团能与生物大分子(DNA、RNA、蛋白质)中的亲核基团发生相互作用，呈共价的结合物——核酸加合物(表 2)。

表 2 化学致癌物代谢产物及其与大分子加合物举例

前致癌物	终致癌物	亲电子基团	亲核基团	加合物
苯并芘(BaP)	BaP－7,8－二氢二醇－9,10－环氧化物	$-C^+$	G:N^2	BaP－G－DNA
2－乙酰氨基芴 (2－AAF)	*N*－羟基－AAF－硫酸酯/葡糖醛酸酯 2－亚硝基芴	$>N^+$	G:C－8,N^2	2AAF－G－DNA
亚硝胺(NA)	重氮甲烷或自由甲基	$-CH_3^+$	G:O^6,N－7 T:O^4	NA－G/T－DNA*
黄曲霉毒素 B_1 (AFB_1)	AFB_1－8,9－二氢二醇衍生物	$-C^+$	G:N－7	AFB_1－G－DNA*

* 尚未获得直接证据

化学致癌物与 DNA 结合有两种方式：在机体内主要以共价键结合；在体外实验中则以非共价键结合。后者又包括：①内插嵌入，即化学致癌物(如放线菌素 D、甲基胆蒽、吖啶橙等)平行地插入 DNA 双股螺旋的碱基对之间，造成 DNA 结构的改变。②外附作用，即致癌物(如黄曲霉毒素、多环芳香烃等)与碱基不参与配对部位结合，而是与 DNA 碱基平面垂直结合。DNA 的四个碱基均可与化学致癌物结合。嘌呤上的 N－7 和 N－3 最易与致癌物结合。鸟嘌呤上的 N－7 最为活泼，但鸟嘌呤上 O－6 处的烷化与诱癌的关系更为密切。其次是腺嘌呤的 N－7 和 N－3。各种化学致癌物与 DNA 碱基结合的部位是不同的。

化合致癌物与细胞 DNA 结合后，使其结构改变或使其基因调控受到影响，就会引起蛋白质特别是酶发生量和质的变化，从而导致细胞功能和形态的异常，最后发生癌变。除 DNA 外，化学致癌物也可以引起 RNA 或蛋白质的损伤，例如芳香胺类偶氮染料致癌物代谢活化生成的终致癌物，与细胞蛋白质分子中的甲硫氨酸结合，生成甲硫化物；二甲基亚硝胺可能使蛋白质分子中的组氨酸的甲基化；2－乙酰氨基芴的代谢物，N－羟基乙酰氨基芴与蛋白质、核酸形成加合物，主要是通过与 DNA(RNA)分子的鸟嘌呤中 C－8 结合，而与蛋白质形成的加合物主要是通过甲硫氨酸残基结合；黄曲霉毒素既可以损伤 DNA 或 RNA，又可以作用于蛋白质和酶。这些 RNA 和蛋白质的改变也可能与细胞癌变有关。关于无机金属致癌物和核酸的反应，有人认为亲电子阳离子如 Be^{2+}、Cd^{2+}、Co^{2+}、Pb^{2+} 和 Ni^{2+} 等可与亲核基团反应，有的与碱基共价结合，有的与 DNA 磷酸根反应，有的则与碱基的氨基反应。

促癌剂和促癌过程 40 年代，Berenblum 根据实验结果提出了肿瘤发生的二阶段学说，即认为肿瘤的发生是由二个既有区别又有联系的阶段组成的，第一阶段为特异的激发阶段，是由致癌物引起的，使正常细胞转变为潜在的癌细胞，一般是不可逆的；第二阶段为非特异性促进阶段，由潜在癌细胞发展为肿瘤，可由巴豆油等促癌剂促成，这一过程称为促癌过程。除巴豆油外，还有酚类、苯巴比妥、DDT、糖精和佛波醇酯等也是促癌剂。除皮肤癌外，二阶段学说还在肝癌、肺癌、结肠癌和膀胱癌的实验研究以及体外组织培养的诱癌工作中得到证实，因此被认为是化学致癌过程的一个普遍规律。

化学致癌物的综合作用和协同作用 综合作用系指两种以上的化学致癌物同时或相继作用，也可以先是致癌物作用，继之为促癌剂作用。在两种以上致癌物作用时，如两者的作用相加，则具有积累作用的意义。如复合效应超过单独作用之和，则称为协同作用。如将局部作用的致癌物甲基胆蒽、3,4－苯并芘涂擦皮肤，可引起肝脏细胞中的潜在改变，若再给以通常不引起肝癌的少量致癌物，即可积累引起肝癌；若将二乙基亚硝胺和 4－二甲基氨基偶氮苯一起喂饲大鼠，结果诱发肝癌所需的总剂量为使用单个致癌物的 66%，说明两者有协同作用。

病　变

病变

致病因子作用于机体，可引起组织、器官的损伤，导致功能、代谢、结构上的改变和损害，称为病变(lesion)。广义的病变除细胞、组织形态学的损伤外，还包括生化、代谢上的变化(biochemical lesion)，后者往往先于形态结构改变，在发病机制中起重要作用。

致病因子作用于机体，同时还激起机体发生一系列防御反应(抗损伤反应)，故病变既包括如萎缩、肥大、变性等可复性改变和坏死、梗死等不可复性损伤，还包括机体应答性反应如肉芽组织形成、机化、化生等适应性、修复性病变。因此，病变往往是损伤性和抗损伤性改变的综合性结局。

根据不同的研究方法和形态结构水平，病变又分为肉眼、镜下(组织学)、亚细胞结构以及分子结构的病变，如用分子遗传学、分子生物学方法显示细胞染色体中基因变异，蛋白质、核酸分子构型变异等。

按不同形态学表现形式，绝大多数病变属于非特异性改变，即具有一般普遍规律的共有的形态改变，如纤维素性炎、浆液性炎、增生性炎等。少数疾病具有特征性的病变表现形式，并据此可与其他疾病相鉴别，从而作出病理学诊断。如结核病的结核结节，风湿病的风湿小体，霍奇金病组织中的 Sternberg - Reed 细胞等，此即特征性病变，特征性病变常伴有细胞免疫介导的变态反应性质，是机体处于免疫过程某一阶段特有形态的表现形式。具有特征性病变的疾病，常在发病早期、急性期或复发加剧期可出现非特异性病变，如结核病的急性渗出期、婴幼儿风湿病时急性间质性心肌炎等；反之，某些不同致病因子可导致类似的"特征性"病变，因此，所谓"特征性病变"存在一定程度的相对性，故必须根据病变作出全面综合的分析，辅以必要的病因学、微生物学的检查，对具体疾病作出病理学诊断。

机体在生理状态及炎症、损伤修复时常有组织、细胞的增生。这些增生是对一定的外界刺激因子而发生的反应性增生，以适应机体需要，但肿瘤性增生，对机体有害无益。因此，在日常病理临床实践中，严格区分炎症性及非炎症性或肿瘤性病变十分重要。致瘤因素作用于细胞的遗传物质(如基因、DNA)，产生结构或功能的变异，并按遗传法则传给子代细胞，使肿瘤细胞获得特征性的形态结构及代谢功能(病变)以区别于正常组织。

适应

适应(adaptation)是一切生物使自身能在新的环境中得以生存，对内、外环境变化所作的反应。人类在长期生存过程中获得了各种各样的适应性反应能力，例如人体处于高原缺氧时，血液中携氧的红细胞及其血红蛋白量明显增多，对缺氧的耐受性增强，此即机体的一种生理性适应反应。病理情况下，适应通常是指组织、细胞对内外环境改变时，所发生的形态结构和功能上的改变。适应性改变一般是可逆的，组织和细胞的局部环境恢复正常，其形态结构改变即可复原。常见的适应性改变有下列几种。

组织改建 人体器官发生组织结构的病理改变后，常引起器官的功能障碍，同样，器官和组织功能负担的改变，以适应新的功能需要，称为组织改建。常见的有：

(1) 血管改建：血压长期增高时，小动脉壁弹力纤维及平滑肌发生增生，管壁增厚；反之，器官功能减退时，其原有的部分血管将发生闭塞、纤维化。

(2) 骨组织改建：骨折后，骨组织可通过成骨细胞增生而形成新骨，最初形成的骨小梁方向零乱而分散，新骨由于受重力的影响而逐渐改建符合功能需要的骨小梁。

(3) 结缔组织改建：创伤愈合过程中，肉芽组织内胶原纤维的排列能适应皮肤张力增加的需要而变得与表皮方向相平行。

代偿性肥大和增生 当一些器官损伤后，与其功能有关的器官、组织或细胞，可肥大或增生以维持其功能平衡。

(1) 单纯性肥大：常见于肌肉等再生能力低的组织，如高血压病时，全身细动脉血流阻力增大后，左心室工作量增大，即压力负荷增加，心肌细胞遂肥大，以增强心肌收缩力，维持血液循环，此即左心室向心性肥大；胃肠道一段发生狭窄后，其狭窄的上段的肌层可增厚肥大。

(2) 增生(常同时伴有该器官的肥大)：多见于细胞分裂能力较强的组织和成对的器官，如一侧肾脏先天性发育不全，对侧肾脏肾单位不仅发生代偿性肥大，还伴有肾小管上皮细胞增生；肝部分切除或因病变受损后，其余部分可增生；慢性肾功能不全时，因血磷升高，血钙降低，甲状旁腺常增生以维持血钙水平；慢性失血引起贫血时，骨髓红细胞系造血组织发生增生，还可在肝、脾等处再次出现髓外造血，以满足机体的需要。

化生 一种分化成熟的组织由于适应其环境的改变或受理化因素的刺激，转变为另一种分化成熟的组织，这种转化过程称为化生。化生大多是在组织学类型相近似的成发生学上属同一起源的组织之间进行的，如柱状上皮化生为扁平上皮，纤维组织化生为骨组织等。化生后的组织，其功能也发生相应的改变。

人体各种组织中，上皮组织和间充质最容易发生化生，这与两者的再生能力较强有关。然而再生能力强的组织并非都能发生化生，如肝细胞和肾小管上皮

细胞一般不发生化生，这可能与它们的功能高度特殊化有关。上皮组织化生中，以扁平上皮化生最为常见，立方上皮、柱状上皮、移形上皮都可以化生为扁平上皮。在其他上皮难以生存的不利环境中，扁平上皮仍能生存，以保持粘膜表面的完整性，可见扁平化生是机体的一种适应性反应。间充质组织的化生以纤维组织化生为骨组织和软骨组织为常见，这种化生却很少具有适应性。

化生的原因仍不明，一些事实表明可能与局部慢性刺激和慢性炎症有关。但也有一些化生，其原因却一无所知。常见的化生有以下几种：

(1) 扁平上皮化生：这是最常见的一种化生，各种类型的上皮组织都可以化生为扁平上皮。一般认为柱状上皮化生为扁平上皮时，并非由分化成熟的柱状上皮细胞直接转变为扁平上皮细胞，而是由位于柱状上皮层基底部的一种基底细胞或储备细胞向扁平上皮细胞分化而成的。这些细胞正常时本应向柱状细胞分化成熟，这时发生了分化方向的转变，所以扁平上皮化生是该细胞分化方向改变的结果。这种分化方向改变的机理迄今不明。化生一般从基底部开始，早期表面还有残留的柱状上皮，以后后者渐渐萎缩消失，为复层扁平上皮所取代。化生的扁平上皮最终变为分化成熟的扁平上皮，所以扁平化生不是癌前期病变。然而有时化生的扁平上皮尚未能分化成熟，表现为细胞大小不等，核质比例增大，核分裂活跃，细胞排列紊乱，称为不典型化生，不典型化生可以视为癌前病变。

呼吸道扁平上皮化生见于慢性支气管炎、支气管扩张症、与结核性空洞相通的支气管、支气管憩室、流感和麻疹性肺炎后期支气管粘膜的修复上皮。长期吸烟者，支气管粘膜常有灶性或广泛性的扁平化生。非吸烟的老人，支气管粘膜亦可有同样化生过程，但不如长期吸烟者常见。

上述化生都与慢性刺激有关，然而在维生素 A 不足时，即使呼吸道上皮未遭明显刺激，也可发生扁平上皮化生。

宫颈粘膜扁平上皮化生也很常见，据报道，约 1/2 的已婚妇女可有这种化生。原因不明，可能与分娩引起宫颈撕裂以及子宫脱垂有关。宫颈糜烂愈复后，该区被扁平上皮所被覆，后者可能来自原柱状上皮下的储备细胞。化生的扁平上皮常阻塞宫颈粘膜腺体的开口，使分泌物潴留，腺体呈囊状扩张，形成潴留囊肿。化生的扁平上皮可沿腺管向下延伸，使腺体变为实心的扁平上皮细胞巢，可误诊为原位癌累及腺体或浸润性扁平细胞癌。子宫脱垂时发生的扁平化生常伴有表层角化，腺体亦有角化。宫颈息肉的游离端上皮常发生扁平化生，可能与该处浸渍于酸性的阴道液中有关。新生儿宫颈扁平化生与先天性宫颈糜烂有关。宫颈粘膜扁平化生在肉眼观可无变化，本身也不引起任何临床症状。在病变后期，化生的扁平上皮从形态上已不能与被覆宫颈阴道部的正常扁平上皮相区别。

除呼吸道和宫颈外，其他的粘膜上皮包括各种腺上皮、导管上皮都可能发生扁平化生，如子宫内膜，乳腺、涎腺、胰腺、胆囊、胆管、胃肠粘膜、泌尿道、前列腺、汗腺、皮脂腺、泪腺、甲状腺以及间皮、卵巢生发上皮和羊膜等。

(2) 肠腺化生：指胃粘膜腺体出现类似小肠的吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞。其他部位的上皮绝少有化生为肠上皮者。食管的肠腺化生是继发于先前异位于食管的胃粘膜，不是食管固有的粘膜上皮发生化生的结果。

肠腺化生有轻有重，化生范围和程度以胃窦部为最重，其次为胃小弯、胃大弯和胃底部。病变轻时呈分散的岛屿状，只见粘膜表面出现少数杯状细胞；重者胃腺的主细胞和壁细胞消失，全被肠型上皮所取代，其范围也可波及全胃。肠腺化生是萎缩性胃炎的主要改变之一，后者与胃癌的发生有密切关系。有人把形态学和组织化学与肠上皮相似的胃癌称为肠型胃癌。一般认为肠腺化生是起源于胃粘膜腺颈部未分化的储备细胞。在生理情况下，这些细胞不断再生，取代粘膜表面胃小凹和腺管等部位衰老死亡的细胞。肠腺化生时亦可能是这些增生的腺颈细胞改变了原有分化方向的结果。

(3) 骨和软骨化生：指在骨外组织中形成骨和软骨。骨化生常发生在坏死的钙化灶、长期慢性炎症和组织退化的基础上，如动脉粥样硬化斑块、结核病的干酪样坏死、退行性变的结节性甲状腺肿、陈旧的炎性包块、受损伤的肌肉(骨化性肌炎)等。比较特别的是上腹部手术瘢痕和泌尿道上皮下的纤维组织偶可发生骨化。软骨化生似有一定的适应性目的，如关节软骨损伤后，因软骨再生力差，其缺损的修复是由附近的纤维组织软骨化生来完成。假关节的关节面亦可有软骨化生。骨折后的临时性骨痂内可同时有骨化生和软骨化生，但骨折固定不理想时，软骨化生更为明显，其机理不明。骨和软骨化生起始于功能性的成骨细胞和成软骨细胞。在基质形成以前，成纤维细胞和成骨细胞的形态是一样的，若这些细胞处于成纤维细胞的功能状态时，则不能形成骨质。但在病理情况下，可以化生为成骨细胞，进一步分化便可生成骨样组织，这是骨化生的来源。也有人认为成骨细胞是来自未分化的间充质细胞。成软骨细胞的来源可能与成骨细胞相似。骨化生时可伴有骨髓化生，在粗大骨小梁之间尤为常见。造血组织往往散布于脂肪组织中，与正常骨髓十分相似。

肿瘤间质发生骨和软骨化生并不罕见，可见于钙化上皮瘤、汗腺瘤、涎腺的良恶性肿瘤以及胃、结肠、胆囊、胰腺、前列腺、乳腺、子宫内膜和甲状腺等处的腺

瘤。若瘤内出现骨和软骨的恶性成分时，则成为癌肉瘤。若发生在乳腺，恶性的软骨成分可能来自肌上皮的化生，但也有人认为来自癌细胞本身的化生。

细胞损伤

人体细胞生存于不断变化着的微小环境中，并不断地改变其功能和结构，以适应内、外环境的变化，这种细胞功能和结构的改变，即细胞对损伤因子的反应，可归纳为三类：①适应。②可复性损伤。③不可复性损伤(细胞死亡)。后两者即属细胞损伤。细胞所出现的不同反应，除与损伤因子的性质及其作用强度有关外，还与细胞内在特性和功能状态，如细胞分化程度、增殖周期、对损伤因子的易感性、营养状态等有关。

原因　与外界环境、生物性因子，遗传和免疫反应异常等有关。

外界环境因子　①非生物因子：如机械、理化因子中刀、枪、弹片等机械力直接破坏组织、细胞的结构。电击伤可引起烧伤(电能产热)；紫外线引起电光性眼炎；放射能使细胞内某些合化物破坏，或使其中水分子裂解成自由基作用于细胞内其他成分；一些药物通过吸收、降解，使细胞发生损伤，如 CCl_4 经肝脏代谢形成活泼的自由基 $CCl_3\cdot$，后者能氧化脂质，破坏生物膜结构，使肝细胞受损造成病变；氯化汞可竞争结合巯基，使后者酶蛋白失去活性或破坏膜蛋白结构，导致肾曲管上皮细胞和结肠粘膜发生坏死。②生物性因子：病毒、立克次体寄生于活细胞中致病，如溶细胞病毒对某些靶细胞具有高度特异性(脊髓灰质炎病毒之于脊髓前角神经细胞、肝炎病毒之于肝细胞等)。致癌病毒 DNA 在一定条件下可掺入正常细胞的 DNA，改变细胞遗传信息的表达，引起细胞无限制增生、恶变形成肿瘤。大肠杆菌作为共生菌寄生于肠道内，并不致病，但在婴儿或免疫力低下或衰竭的病人可以致病。使用广谱抗菌素使肠道大肠杆菌属紊乱，可使葡萄球菌繁殖而引起肠炎甚至败血症。反之，鼠疫杆菌、淋球菌及梅毒螺旋体等则具有较强的致病力。

细胞内必需物质的缺乏　氧、蛋白质、各种维生素、必需微量元素缺乏或过多，都能引起细胞损伤。其中缺氧是致细胞损伤重要而常见的原因之一。引起缺氧的原因甚多，如动脉血供中断、呼吸循环衰竭、血液红细胞携氧能力丧失(严重的贫血、CO 中毒等)、氰化物中毒(细胞色素氧化酶失活)等。其后果取决于缺氧的时间、严重程度及受累组织或细胞对缺氧的耐受性。

遗传和免疫反应异常　某些酶的先天性缺陷可引起相应脏器细胞严重的代谢紊乱。免疫反应过于剧烈可致血管及细胞导致变态反应性炎，如过敏反应、自身免疫性疾病等。

细胞损伤的机制　由于引起细胞损伤的原因多种多样，引起细胞损伤的过程和机制亦各异且十分复杂。某些因子如 CN^- 作为一种细胞呼吸窒息剂，抑制细胞色素氧化酶；产气荚膜杆菌释放磷脂酶，溶解细胞膜的磷脂，它们的致病机制和作用部位十分明确。近 20 年来，在缺氧、化学性损伤和病毒性损伤的实验模型研究中已经澄清了细胞损伤机制的基本规律。许多病理情况下，如放射性损伤、再灌注损伤、炎症、衰老以及 CCl_4 损伤中，氧自由基引起细胞膜脂质过氧化及其他有害作用是导致细胞损伤重要的共同途径；细胞线粒体氧化磷酸化、合成 ATP 作用丧失，细胞膜磷脂成分功能障碍，Ca^{2+} 在细胞内的堆积，则是细胞不可复性损伤(坏死)的关键。

缺血性细胞损伤　常见于心、脑、肾等脏器血供中断。缺血后瞬间，细胞内氧分压下降接近零，氧化磷酸化终止，ATP 合成发生障碍，AMP 在细胞内堆积，严重影响细胞内 pH 值及离子运转，由于 ATP 合成发生障碍，含量迅速下降，钠泵受抑制，Na^+ 在细胞内潴留，使 Ca^{2+} 及 H_2O 进入细胞内，引起细胞肿胀。AMP 堆积又促进磷酸果糖激酶活性增高，无氧糖酵解加快，糖原迅速耗尽，乳酸及无机磷酸盐增多，pH 值下降，进一步激活和释放溶酶体水解酶。ATP 耗竭还使膜蛋白磷酸化不足，导致细胞膜通透性增高和线粒体功能紊乱，同时，由于蛋白合成减少，使内质网上的多聚核糖体丢失。电镜下，细胞内水分增多，线粒体肿胀、空泡化，髓样小体形成，细胞膜肿胀、囊胞形成，以上为早期缺血性损伤的表现，如中断血流得以迅速恢复，则上述改变可以消失，恢复原来状态，反之，则进入晚期不可复性损伤。引起细胞不可复性损伤的机制有：

(1) 细胞膜磷脂大量丢失：严重缺氧时，细胞胞质内 Ca^{2+} 大量增加，并激活内源性磷脂酶，导致膜磷脂的降解和丢失，缺氧又使 ATP 依赖的再酰化过程降低、新磷脂合成减少。

(2) 细胞骨架的改变：缺氧时，细胞发生肿胀，细胞体积调节能力下降，细胞骨架附着点与细胞膜脱离，引起细胞膜断裂、崩解，另一方面，由于胞质内 Ca^{2+} 增加，激活了蛋白分解酶，使细胞骨架蛋白发生降解。

(3) 氧自由基的毒性作用：在缺血再灌注损伤时，缺血区内出现大量中性粒细胞，中性粒细胞破坏后，释放大量部分被还原的氧自由基，后者能攻击细胞膜及其他细胞器上的膜磷脂(通过膜脂质过氧化损伤)。

(4) 脂质分解产物的堆积：缺血区内细胞膜磷脂分解后，导致分解产物对细胞膜的病理性损伤。不论何种膜损伤机制，最后均导致细胞膜完整性的丧失，Ca^{2+} 大量进入细胞内，当 $Ca^{2+} > 10^{-3}$mol/L 时，细胞线粒体内各种酶类活性受到抑制，各种辅因子、蛋白失活，最终导致细胞死亡，电镜下，可见广泛的细胞膜损伤，线粒体严重空泡化，破裂，基质内出现大量无定形的钙盐沉着，溶酶体肿胀，膜破裂，释放出水解酶。

化学性细胞损伤 许多毒性化学物质本身并不具有生物学毒性，而是通过与细胞色素 P-450 混合功能氧化酶，将药物转变为具有毒性的代谢产物作用于靶细胞上。如形成自由基导致膜脂质氧化的 CCl_4，醋氨酚、溴苯等。CCl_4 在肝内被转化为 $CCl_3\cdot$，$CCl_3\cdot$ 能导致膜多不饱和脂肪酸自我氧化，一旦膜脂质发生氧化、分解，即产生有机性过氧化物（自我降解过程）。由于细胞膜磷脂的降解，在 30min 内，血浆蛋白及内源性蛋白酶合成迅速下降，2h 内，粗面内质网发生肿胀增多，空泡化，核糖体自粗面内质网脱落丢失，由于此时细胞从甘油三酯和载脂蛋白已不能合成脂蛋白，脂滴逐堆积于细胞胞质内，继之内质网损伤线粒体发生肿胀变性，这是由于内质网脂质过氧化导致丙二醛及过氧化脂质的堆积，引起细胞膜通透性改变，细胞膜的损伤进一步导致线粒体的病变，最后使大量 Ca^{2+} 流入线粒体内，发生不可逆性损伤——细胞死亡。

病毒性细胞损伤 病毒通过入侵宿主细胞内并进行复制，损伤宿主细胞。许多病毒具有特异性表面蛋白，藉其表面蛋白（配体）与特定的宿主细胞蛋白（受体）结合，如 HIV 与辅助淋巴细胞的 CD4 蛋白、EB 病毒与巨噬细胞的补体受体相结合。X 线晶体衍射研究表明，一些病毒的特殊部位是与宿主细胞受体的特殊片段相结合的，这一发现可用于抗病毒药物及病毒疫苗的研制，嗜病毒性是指某些宿主细胞具有某种（或不具备）表面蛋白，对某一病毒能与之结合从面感染宿主特异细胞的倾向性，而对其他病毒则否。如某些副粘液病毒的表面糖蛋白，受宿主组织内的蛋白酶降解后，显露出隐性附着点，而有利于与宿主细胞相结合，另一原因是某些病毒只能在宿主特定的细胞内进行复制，而不能在其他细胞内复制。病毒本身的启动子（promoter）序列决定了这种特异性，如 JC papo 病毒感染脑白质时，只限于中枢神经系统的少枝胶质细胞，是取决于 JC 病毒特殊的启动因子序列，并被少枝胶质细胞特殊蛋白在 mRNA 合成过程中所识别。一旦整个病毒或含有主要多聚酶及基因组部分的病毒颗粒与宿主细胞接触并侵入宿主细胞内，在细胞内病毒脱去其外壳，将其内部结构成分播散于宿主细胞内，随即失去其致毒力，病毒遂在细胞内进行复制，如带有逆转录酶的病毒，则用其逆转录酶从其 RNA 模板合成 DNA。病毒还能利用宿主的酶类进行合成。新合成的病毒基因组及衣壳蛋白，被整合到宿主细胞核内或胞质内，子代成熟病毒通过直接释放或以发芽方式进行释放。病毒致细胞死亡的机制有：①病毒抑制宿主细胞的 DNA，RNA 或蛋白质合成过程，如脊髓灰质炎病毒使宿主细胞进行 mRNA 译制必需的帽结合蛋白失活。②病毒蛋白插入宿主细胞膜，直接损伤其整体完整性，或促使细胞进行融合，如 HIV、麻疹病毒、疱疹病毒等。③病毒通过其复制过程溶解宿主细胞，如黄热病病毒之于肝细胞，狂犬病及脊髓灰质炎病毒之于神经细胞等。④位于宿主细胞表面的病毒指令蛋白被宿主免疫系统所识别，宿主的淋巴细胞得以攻击被病毒感染的靶细胞，见于乙型肝炎。⑤病毒先破坏宿主的防御系统，有利于其他细菌的继发感染，如呼吸道上皮细胞受病毒感染后，使肺炎双球菌得以人侵，引起大叶性肺炎。⑥经过一段漫长的潜伏期，在严重、进行性的亚急性硬化性全脑炎中，慢病毒可大量增殖聚集于脑组织中。⑦病毒通过其增殖及使细胞转化导致肿瘤的发生。

变性

变性（degeneration）是由细胞或细胞间质代谢障碍引起的一类形态变化，表现为细胞或细胞间质内出现某些在量上或质上与正常不同的物质，它们可以是蛋白质类、脂类、糖类或矿物质等，反映不同物质的代谢障碍。变性常发生于实质细胞，如肝细胞、肾小管上皮细胞和心肌细胞等，主要表现为胞质的各种形态改变，核的变化则不明显。间质的变性主要表现为基质、弹力纤维和胶原纤维的变化以及一些异常物质的沉着。变性的细胞或组织往往有功能降低，只要消除病因，多数可恢复正常的形态和功能，但严重的变性也可发展为坏死。

近年来由于细胞生物化学和亚细胞结构研究的发展，确知细胞变性的形态变化是在细胞器内多种酶系统活性失常等生物化学改变的基础上发生的。由此将变性时发生的代谢、形态和功能变化有机地结合起来，开辟了从分子水平和亚细胞水平来研究各种变性的发生机制、形态发生和功能意义的新途径，这将对深入了解疾病的发生机制产生巨大影响。

变性的种类很多，通常分为水样变性、脂肪变性、透明变性、淀粉样变性、纤维素样变性以及粘液样变性等。兹分述如下。

水样变性 即细胞水肿，通常发生于心、肝、肾等实质细胞，其原因多为缺血、缺氧、电离辐射、病毒和微生物毒素等，也可因高渗葡萄糖注射引起。细胞水样变性发生机制，主要因细胞能量供应不足，细胞膜上的钠-钾 ATP 酶（钠泵）功能受损，电解质主动运输过程出现障碍，即细胞内高钾低钠的状态难以维持，引起 Na^+、Cl^- 及 H_2O 在细胞内增多，K^+ 减少，从而造成线粒体肿胀、空泡变性，细胞发生水肿；CCl_4 中毒时，由于肝内细胞色素 P-450 混合功能氧化酶将 CCl_4 转变为 $CCl_3\cdot$，后者是活泼的自由基，能导致细胞膜多烯醇脂肪酸氧化，并迅速启动有机性过氧化，使细胞膜磷脂发生一系列自我降解过程，此时大量肝细胞内质网发生肿胀、囊泡变甚至破裂，光镜下肝细胞呈显著的水样变性；此外，病毒性肝炎时，病毒感染诱导针对肝细胞表面脂蛋白抗原，产生自身免疫反应，抗体在补体参与

下，引起肝细胞溶解型变态反应，病变严重者肝细胞肿胀、胞质的内质网扩张、囊泡变、核蛋白颗粒脱失、线粒体肿胀、溶酶体增多，胞质几乎完全透明（气球样变）。由此可知，不同原因引起的水样变性，其发病机制和作用的靶细胞器不尽相同。一般言之，细胞水样变性通常为细胞轻度或中度损伤的结果，当病因消除后细胞的结构功能可恢复正常；反之，严重的水样变性往往是细胞溶解性坏死渐进发展的形态学表现。

脂肪变性　正常情况下，实质性脏器心、肝、肾等细胞内均不见或仅见少量脂滴，其实质细胞胞质内出现脂滴或脂滴量超过正常生理范围，称为脂肪变性。

脂肪变性时，细胞内出现的脂滴主要是中性脂肪，在石蜡切片制作过程中，脂滴被有机溶剂处理溶解，细胞内的脂肪滴则呈大小不一的圆形空泡。苏丹Ⅲ冰冻切片中，脂滴呈橘红色（苏丹类为能溶于中性脂肪的染料），锇酸使脂滴着黑色（既固定又起染色的作用）。电镜下，脂滴形成于内质网内，呈有界膜包绕的圆形匀质小体，其电子密度一般较低。脂肪变性多见于代谢旺盛、氧耗量较高的器官如心、肝、肾等，它反映实质细胞内脂肪在转化、利用和运输等过程的障碍。

脂肪变性的发病机制　影响细胞脂肪代谢平衡的有下列不同机制：①脂肪的合成或输入过多，可见于肥胖病、糖尿病等。由于体内脂肪代谢障碍，出现原因不同的血脂过高，肝脏的脂肪酸或甘油三酯可超过正常量而蓄积起来。②脂肪的氧化利用障碍，可见于白喉性心肌炎，白喉外毒素干扰了心肌的脂肪氧化过程，脂肪未能正常的氧化利用，造成脂肪的堆积。③脂蛋白形成和输出障碍，主要见于肝脏，如化学毒物可损伤肝细胞的结构和功能，导致脂蛋白的形成和输出障碍；缺乏趋脂物质如胆碱、甲硫氨酸，以致在合成磷脂并进一步形成脂蛋白方面出现原料不足，都可导致肝细胞脂肪变。甲硫氨酸是形成胆碱的要素，而胆碱又是形成磷脂的要素。由于肝细胞内脂蛋白不能正常形成和输出，因此出现脂肪的蓄积。上述不同机制常伴同发生，一种病因可同时影响着不同的机制，例如肝细胞的缺氧，既可影响肝细胞对脂肪酸的氧化利用，又会影响肝细胞合成脂蛋白的功能，因此脂肪变性的发生机制常是综合性的。

脂肪变性的原因　①引起肝脏脂肪变的原因很多，如磷、氯仿、四氯化碳等化学毒物，妊娠中毒，酒精中毒以及一些传染病，慢性肝淤血，肝细胞缺氧，肥胖病，糖尿病，慢性消耗性疾病和食物缺乏趋脂物质等。氯仿、四氯化碳中毒常为小叶中央性脂肪变，缺乏胆碱的实验动物也出现小叶中央性脂肪变。妊娠中毒、磷中毒常为小叶外围性脂肪变。严重的中毒和传染病可为弥漫性脂肪变。②引起心肌脂肪变的原因有中毒（磷、砷、氯仿、酒精、乙醚）、传染病（白喉、败血症等）和缺氧等。缺氧可由于严重贫血和冠状动脉供血不足，围生期疾病如新生儿肺不张、肺透明膜综合征以及新生儿溶血性疾患所致。中毒和严重缺氧可引起弥漫型改变，白喉性心肌炎属弥漫型脂肪变的典型改变。长期中等程度的缺氧见于恶性贫血、再生障碍性贫血和白血病等疾患，可出现灶性型脂肪变，有时呈典型的虎斑心改变。病变的这种分布可能与乳头肌内的血管分布有关，远离血管供应处的心肌缺氧程度重，因此病变明显，而靠近血管供应处的心肌缺氧程度轻，因此病变轻或无病变。③引起肾脏脂肪变的原因也是化学毒物和缺氧对肾小管上皮的损害，肾小球对脂蛋白通透性增高（见于慢性肾炎、脂性肾病），也可因肾小管上皮重吸收过多的脂蛋白而发生肾脂肪变。严重的肾小管上皮细胞脂肪变可以影响肾小管的重吸收功能。

脂肪变性是一种可复性损伤，即使是严重的肝脂肪变性，当原因消除后，短期内即可恢复。严重的脂肪肝可伴有黄疸及肝功能不全。严重贫血导致的心肌脂肪变性，使心肌收缩力减弱，或导致心功能不全。病变严重或长期持续的脂肪变性也可引起细胞渐进性坏死。

透明变性　指细胞胞质内、血管壁或结缔组织内出现均匀同质的“毛玻璃样”物质（又称玻璃样变性），其特点是均质性和对伊红的易染性，其发生原因、病变性质、发生机制以及化学性质各不相同。透明变性大致有三类。

（1）细胞内透明变性：如心肌、骨骼肌、肝细胞的凝固性坏死；肾病综合征病人肾近曲管上皮细胞的吸收蛋白质；浆细胞胞质内合成的免疫球蛋白；某些病毒感染时出现的细胞内包涵体等。

（2）间质透明变性：见于老化的瘢痕，由于原胶原蛋白分子交联增多，使胶原纤维增粗，互相融合，并伴有多量糖蛋白沉积所致。

（3）血管透明变性：见于良性高血压、糖尿病时的全身细、小动脉，因血管内膜通透性增高，血浆蛋白渗入血管壁所致，同时伴有管壁中层萎缩和外膜纤维化，使病变血管壁呈均质状无结构外观。

淀粉样变性　是在组织内的细胞之间出现淀粉样蛋白沉着物的一种病变。这种沉着物对碘的染色反应和淀粉相似，又因其本质是一种蛋白质，故称为淀粉样蛋白。在常规苏木精－伊红染色下，淀粉样蛋白呈淡红色。但它对碘、甲基紫、刚果红和硫黄素T起特殊染色反应。甲基紫或结晶紫引起变色反应（即异染性），淀粉样蛋白呈紫红色，周围组织呈蓝色；碘染色呈深棕色，而其他组织呈黄色，如再加稀硫酸，则能呈深蓝色；刚果红染色呈橘红色，在偏光显微镜下呈绿色双折射；用硫黄素T染色后，在紫外线下，淀粉样蛋白发出一种特异的黄色荧光。

淀粉样蛋白根据其化学成分和来源，可分为两个主要的生化类型。一种与免疫球蛋白相似，并可能来

源于免疫球蛋白,因此称为免疫球蛋白源性淀粉样蛋白(AIO),有时也称为淀粉样蛋白 B;另一种是来源不明的淀粉样蛋白(AUO),有时也称为淀粉样蛋白 A。AIO 主要见于原发性淀粉样变性,其分子量为 5 000—18 000,它或者以完整的轻链多肽,或者以轻链的氨基终末部分,或者以这两者作为主要的蛋白成分。单克隆浆细胞(肿瘤性和非肿瘤性)分泌轻链进入血清,这些轻链有产生原纤维的能力。AUO 主要见于继发性淀粉样变性,它的分子量为 8 500,其氨基酸序列不一,且与轻链不同。继发性淀粉样原纤维蛋白质是由于血液循环中的血清蛋白质前身经过酶性分解而形成的。单核细胞分泌的酶能离解血清蛋白质,使其分子量相同于 AUO。这些过程均在细胞外进行。

淀粉样蛋白在电镜下主要由不分支的原纤维构成。淀粉样蛋白原纤维几乎完全是蛋白质,除含羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素和异锁链素外,原纤维含有所有的氨基酸。除原纤维外,淀粉样蛋白有时还有少量 P 成分。电镜下,P 成分的结构呈中空的五角形,其外直径约 9nm,内直径约 4nm。每个五角形由五个球形亚单位组成。很多 P 成分堆起来构成短杆状。P 成分的氨基酸序列与原纤维蛋白不同,可能和正常人血清中的 9.5Sα-糖蛋白相同。

淀粉样蛋白沉积物在镜下的特征主要在于淀粉样蛋白原纤维的理化性聚集,用 X 线晶体照相术分析产生 β 片层。淀粉样蛋白在偏光显微镜下的特征也是由于这种理化性聚集所造成的。任何能产生 β 片层的原纤维性蛋白质沉积物都能被看成为淀粉样蛋白。刚果红染色时,染料分子与聚集的原纤维结合,淀粉样蛋白的双折射强度增加,与这种结合的高度规律性和平行性有关。高血糖素和胰岛素通过物理性处理能产生 β 片层原纤维,糖尿病时胰岛淀粉样变性与多肽激素转化原纤维蛋白有关,原纤维蛋白能产生 β 片层结构。因此所有的淀粉样蛋白沉积物都具有一个共同的构造而不是共同的化学特性。

淀粉样变性的病理变化:当少量淀粉样蛋白沉积时,受累器官没有明显异常,如用碘和稀硫酸作用于器官的切面可发现异常。当有大量淀粉样蛋白沉积时,器官组织增大,质地硬韧而富于弹性,呈灰色。镜下,淀粉样蛋白总是在细胞之间开始沉积,而不是在细胞内,且经常靠近基底膜。在苏木精-伊红染色切片中,淀粉样蛋白被染成淡红呈云朵状。用刚果红染色偏光显微镜检查,能发现组织内的微量淀粉样蛋白。当有大量淀粉样蛋白沉积时,受累器官的细胞发生压迫性萎缩,甚至消失。电镜下观察,所有的淀粉样蛋白都是由极细的原纤维所构成,其宽度为 7.5—10nm,长度难以确定。原纤维可表现为单一、成束,或交织成网状。原纤维由两个,偶而三个,有时更多的细丝平行或扭曲而成。

淀粉样变性的临床表现　取决于沉积物的量和受累的部位。轻度淀粉样变性可没有任何临床表现,而重度淀粉样变性可造成病人死亡。它的主要临床表现有肾功能异常、肝肿大、脾肿大、心律不齐和血清蛋白的改变。重度淀粉样变性,在肾脏可引起肾功能不全,在心脏可引起心功能不全,在肾上腺可引起肾上腺皮质功能减退,在胃肠道可影响营养物质的消化和吸收。由于肝脏的代偿能力强,即使肝脏病变相当明显,也多不出现肝功能异常。

当临床上怀疑有淀粉样变性时,应进行活体组织检查,这是常用的有效的诊断方法。活检标本应取自那些被怀疑有淀粉样蛋白沉积的器官。最常见的活检部位是直肠,其次是牙龈、皮肤、骨骼肌、骨髓和小肠等部位。肝、肾活检对诊断帮助较大。

淀粉样变类型　有以下四种:①原发性淀粉样变性,大多数是全身性的,沉积物是 AIO,主要累及心脏、舌、胃肠、肌肉、腱和皮肤。此外,肝、脾、肾上腺、甲状腺、眼和神经等均可受累。5%—15%多发性骨髓瘤病人有全身性淀粉样变性。②继发性淀粉样变性,几乎总是全身性的,沉积物是 AUO。尽管任何器官都可受累,但主要是肝、脾、肾和肾上腺。继发性淀粉样变性的发生与很多感染性、炎症性及其他疾病如慢性空洞性肺结核病、慢性骨髓炎、支气管扩张症、麻风、类风湿性关节炎、局限性肠炎、慢性溃疡性结肠炎、慢性肾盂肾炎、霍奇金病和恶性肿瘤等有关。③家族遗传性淀粉样变性,见于常染色体隐性遗传性疾病(如家族性地中海热)和常染色体显性遗传性疾病。它们都累及特殊的器官,如神经系统、肾脏和心脏等。家族性地中海热的淀粉样蛋白主要是 AUO,在某些病例还有少量 AIO。除了家族性地中海热外,其他淀粉样蛋白的免疫化学知道得很少。④局限性淀粉样变性时,淀粉样蛋白沉积物局限于单个器官和组织,而不累及身体的其他部位。沉积物可形成明显的结节或仅在显微镜下检查时才能发现。淀粉样蛋白结节性沉积物常见于肺、喉、皮肤、膀胱、舌和眼睑。在这些淀粉样蛋白团块的周围经常有淋巴细胞和浆细胞浸润。局限性淀粉样变性的沉积物见于 APUD 系统组织及其肿瘤:甲状腺髓样癌、胰岛肿瘤、嗜铬细胞瘤、胃未分化癌和糖尿病病人的胰岛。在这些情况下,可能是通过多肽激素前身的酶性转化而形成淀粉样蛋白,这些多肽激素或激素前身由局部的组织和肿瘤所合成。

在中国,原发性和继发性,全身性和局限性淀粉样变性都可以见到,但其发病率较西方国家为低。

纤维素样变性　是发生在结缔组织胶原纤维或血管壁的一种变性,病变多呈灶状,表现为纤维间基质增加,纤维束疏散,出现无结构的碎屑或团块。苏木精-伊红染色下碎屑或团块呈红色,Gram-Weigert 染色呈蓝色,染色性质和纤维素(纤维蛋白)相似,故称纤维素

样或纤维蛋白样变性。病变在一定程度上可累及纤维细胞，而发生纤维细胞和组织的崩解破坏，这种病变也称为纤维素样坏死。

纤维素样变性或纤维素样坏死见于许多疾病，如风湿病、结节性多动脉炎、全身播散性红斑狼疮以及高血压病的细动脉壁和溃疡病溃疡底部的血管壁处等。这一病变也常见于一些过敏性疾患，但并非过敏性疾患所特有。因此这种病变被认为是不同病因、不同发病机制的疾病表现在形态学上相类似的一种病变。分析病变处的所含物质也不尽相同，采用PAS染色，有时可显示基质内有 PAS 阳性物质，用免疫荧光标记抗体可证实病变处有时有纤维蛋白或丙种球蛋白。由于纤维素样变性或纤维素样坏死常见于过敏性疾患，病变处又可找到免疫球蛋白和补体等，因此目前认为这类病变之中，有一部分乃抗原、抗体、补体的集合物，病变的发生乃免疫损伤所致。至于非过敏性疾患所见的病变，则可能与血管通透性异常有关，见于血管炎症和血液动力学异常，可能系血浆物质渗出并沉着所致。

在纤维素样变性或纤维素样坏死的基础上，易引起结缔组织的反应性增生，因此陈旧性病灶多伴有明显的纤维化及瘢痕形成，导致局部组织硬化。

粘液样变性　指结缔组织内粘液样(或类粘液)物质的异常积聚，其化学成分多为蛋白聚糖，类粘液多来自间叶组织，形态表现为组织疏松在散在分布的多突起细胞之间的基质出现较多的类粘液物质，常规 H－E染色切片中显淡蓝色，奥辛蓝染色呈蓝色。粘液样变常见于结缔组织肿瘤(如纤维瘤、平滑肌瘤、腮腺多形性腺瘤等)的基质内，也见于动脉粥样硬化斑块、急性风湿病心肌间质以及早期粘液水肿患者的皮下组织等。粘液样变性也为可复性变化，如原因去除，病变可消退，若病变发展，可引起间质的纤维化。

色素

色素(pigment)是指人体的某些细胞所制造的、或体内某些物质破坏分解产生的有色物质，如黑色素、脂褐素和由血红蛋白衍生的色素等。它们分别分布于表皮、视网膜、心肌、肝脏以及肾上腺皮质等细胞。通过呼吸道、消化道和皮肤进入人体的矿物质粉尘、金属和其他有色物质如炭末、铅、汞和文身所用的朱砂等，则为外源性色素。过多或异常的色素存在于组织内，称为色素沉着。色素是存活组织内以其本身固有的颜色、未经染色即可辨认的物质，在体内形成的称内源性色素，由体外进入的称外源性色素。本条目主要涉及内源性色素。

内源性色素多为与氧运载有关的色素，有细胞色素(棕黄色)，铜蓝蛋白(蓝色)、血红蛋白(红色)和肌红蛋白(棕色)，此外尚有酪氨酸源性色素和脂褐素。血红蛋白和肌红蛋白由蛋白质成分(珠蛋白)和色素成分(血红素)构成，属于血红素酶类的还有细胞色素和过氧化氢酶等。血红素所含的铁质紧密与蛋白质络合，故在组织化学上不呈阳性反应。血红蛋白各个成分的合成和降解发生障碍，可导致色素沉着，卟啉合成障碍产生的卟啉症；病理性血红蛋白降解产物(如橙色血质、含铁血黄素、羟高铁血红素)；高胆红素血症(黄疸)等都是血红素降解过程中障碍的结果。此外，珠蛋白合成的遗传性缺陷也可导致血红蛋白病。

病理性血红蛋白降解产物　如橙色血质、含铁血黄素等。

橙色血质(hematoidin)　出血灶内的红细胞，因不能与周围组织中的巨噬细胞相接触，其血红蛋白自行崩解，其中的铁质被解离出，含吡咯环的其余部分以一种不含铁的橙红色色素形式结晶析出，即为橙色血质。橙色血质亦即间接胆红素。反之，如血红蛋白在巨噬细胞内降解，乃形成含吡咯及无铁的绿色胆绿素，经还原形成黄色的胆红素。血肿即如此改变其颜色，由紫而绿，最后变为黄色。

含铁血黄素(hemosiderin)　与橙色血质不同，含铁血黄素仅在活细胞内形成，并将吞噬的铁质贮存于网状内皮系统细胞内。含铁血黄素中含有铁质，但不含吡咯，组织学上表现为金黄色的细胞内颗粒（终末溶酶体)，它提示有陈旧性出血，是红细胞降解增多的指征，可呈局灶性的，也可出现全身性的含铁血黄素沉着症。

羟高铁血红素(hematin)　当血红蛋白在胃内与盐酸接触时形成羟高铁血红素，为一种棕黑色色素，能将胃肠内容物染成黑褐色，咖啡渣样呕吐物(呕血)和柏油样大便(便血)均因含有羟高铁血红素，为胃肠道出血的指征。属于此色素的还有棕灰色的疟色素，其中部分为结晶状的羟高铁血红素，系由活的疟原虫寄生在红细胞内造成，这种色素在疟疾痊愈多年后仍能在网状内皮细胞系统细胞内检出。

高胆红素血症与黄疸　高胆红素血症与巩膜的黄染是确定黄疸的依据。黄疸见于某种遗传性或后天获得性疾病，黄疸可由直接(结合胆红素)与间接(非结合胆红素)高胆红素血症引起，须加以区别。高胆红血素产生机制有：胆红素产生增多；肝细胞对胆红素的吸收、运输障碍；胆红素在肝细胞滑面内质网的结合过程障碍；结合胆红素由肝细胞排入毛细胆管障碍；由毛细胆管至十二指肠乳头的胆汁引流障碍所致的肝内或肝外淤胆，见胆红素代谢障碍表。

酪氨酸源色素　酪氨酸源色素的主要代表为黑色素及其衍生物。黑色素的形成开始于来自神经嵴的黑色素母细胞，后者根据其所含前黑色素小体(premelanosome)加以辨认。黑色素母细胞在定居皮肤之前，先形成细胞克隆，然后(于妊娠第 8 周)才镶嵌进入表

皮层，进入毛囊。形成黑色素的先决条件：①酪氨酸酶在核蛋白体合成。②酪氨酸酶转入粗面内质网池。

胆红素代谢障碍

疾病	缺陷	血中胆红素
1. 旁路性高胆红素血症	红细胞生成障碍伴无效性血红蛋白合成，而后血红蛋白降解	非结合性胆红素
2. 溶血性黄疸	溶血伴①相对性葡糖醛酰转移酶缺乏。②胆红素排泄障碍	①非结合性胆红素 ②结合性胆红素
3. Gilbert 病	胆红素吸收人肝后接合蛋白，Z 蛋白缺乏	非结合性胆红素
4. Crigler - Najjar 病	葡糖醛酰转移酶缺乏	非结合性胆红素
5. 生理性新生儿黄疸	相对性葡糖醛酰转移酶缺乏、结合蛋白不足、胆红素排泄滞缓	非结合性胆红素
6. Lucey - Driscoll 综合征	葡糖醛酰转移酶抑制物	非结合性胆红素
7. Dubin - Johnson 综合征、Rotor 综合征	胆红素排泄缺陷	结合性胆红素
8. 肝细胞性黄疸	胆红素排泄障碍，反流人血	结合性胆红素
9. 药物性黄疸	胆红素排泄停止	结合性胆红素
10. 阻塞性黄疸	胆红素排泌阻断，反流人血	结合性胆红素

③酪氨酸通过膜的主动运输进人黑色素细胞。酪氨酸酶装配成小泡，由此分批人高尔基器和高尔基器 - 内质网 - 溶酶体复合体，黑色素前体也在此合成(前黑色素小体)。黑色素的合成首先始于酪氨酸酶(酚氧化酶)的活化，借助酪氨酸酶系，将酪氨酸羟化为多巴(dopa)，又将多巴转化为多巴醌(dopaquinone)，并通过中间阶段再将其氧化为吲哚醌(indolquinone)。后者最终发生聚合，并结合在蛋白质上。属于酪氨酸源色素代谢障碍的有以下表现。

白斑症 基因决定着一定的黑色素母细胞群，按既定的程序生成和死亡，以致在一定的皮区内可全无黑色素母细胞定居，因而局部完全不含黑色素细胞和黑色素，此即白斑症。在人类，白斑症由抗皮肤及抗视网膜中黑色素细胞 IgG 循环抗体引起，就像在自身免疫性疾病时出现一样。

皮肤褐变 通过日光曝晒使皮肤肤色变深，褐变，其原因在于：①由于紫外线诱发的谷胱甘肽巯基的破坏，直接发生黑色素氧化。②酪氨酸酶系被激活和黑色素生成增多，约在 1—4d 内完成。黑色素生成可按细胞周期或被抑制或被激活：在 G_1 期，cAMP 的活化(通过 ACTH、雌激素等)可通过酪氨酸酶的作用，引起黑色素形成增多，并使细胞停顿在此周期。在 G_2 期，促黑素细胞激素(MSH)刺激黑色素生成，同期 G_2 期被延长，并在此期中形成 MSH 受体。补骨脂素 + 紫外线照射的褐变效应，即属于这种 G_2 期的延长。属于酪氨酸酶系抑制物则有褪黑素(melatonin)，一种松果体激素，以及氢醌(对苯二酚)、苯丙氨酸和谷胱甘肽。

黑色素沉着症 谷胱甘肽的铜结合巯基起着天然的酪氨酸酶抑制物的作用，在黑色素沉着症时，这些巯基被未与蛋白质结合的铁相结合，使其失去作用，以致酪氨酸酶系可不受限制地发挥作用，引起黑色素形成增多，产生皮肤大量黑色素沉着，肤色变褐。

Addison 病 Addison 病即青铜病，在 ACTH 治疗后或在肾上腺皮质功能不全，伴继发性 ACTH 及 MSH 分泌过多时，由于黑素细胞被激活而致色素形成增多，必须指出，ACTH 和促黑素细胞激素两者在某些片段尚具有共同的多肽序列。

黑色素按照不同的类型，尚可分为毛色素(由可溶性半胱氨酰多巴组成)、常黑色素及神经黑色素等。常黑色素为棕黑色色素，可以防止损伤性射线，特别是紫外线的入侵，以保护皮肤成纤维细胞的胶原合成免受损害，并调节紫外线对维生素 D 的活化过程。神经黑色素在脑和感觉器官内形成，也来自酪氨酸，是儿茶酚胺合成的副产物，与肾上腺髓质细胞中含肾上腺素红(adrenochrom)的颗粒有亲缘关系。神经黑色素存在于脑黑质、下丘脑最后区、迷走神经三角以及蓝斑中含色素颗粒的神经元细胞内。此外，眼脉络膜和视网膜色素上皮细胞、内耳血管纹中的嗜染性上皮细胞内也含有神经黑色素。

结肠假黑变病(pseudomelanosis coli) 结肠假黑变病时的粪源性色素也属于酪氨酸源性色素，含酪氨酸和脂质，PAS 阳性，见于长期滥用泻药者的大肠组织细胞的终末溶酶体中，致使结肠粘膜染棕褐色。

脂褐素 属于含脂的脂色素(lipochrom)以及终末溶酶体色素脂褐素(lipofuscin)和蜡样质(ceroid)。脂色素系黄色色素，通常作为胡萝卜素及其前体番茄红素经食物摄取，进入脂肪组织，将其染为卵黄色。脂褐素及蜡样质均见于细胞内，呈金黄色颗粒状，脂褐素则被视为老年性、消耗性色素。

矿物质代谢异常与沉着

正常机体的生理功能活动、代谢与许多矿物质的摄入利用密切相关，其中有的是机体不可缺乏的化学元素如钙、磷、铜等。但过多的矿物质（或因环境污染）的摄入，将引起细胞代谢异常，并选择性地沉着在某些脏器细胞或间质内。

钙 钙为体内不可缺少的元素之一，各种组织和体液中都含有钙。体内大部分钙质为碳酸钙及磷酸钙。主要储存在骨组织内。影响钙正常代谢的因素有：①肠道疾病，小肠上段能吸收钙质，肠道病变时使钙的吸收减少。②维生素D能协助肠吸收钙质，又使钙磷沉积在骨组织内。③甲状旁腺素分泌增多，能使肾脏排磷量增多，血磷水平下降，使骨组织中储存的钙与磷转移至血中，使血钙增高，从尿中排出的钙也增多。甲状旁腺分泌的甲状旁腺素与甲状腺滤泡旁细胞分泌的降钙素的作用相反。④碱性磷酸酶可使有机磷酸酯水解，放出无机磷酸而增加骨的钙磷乘积，有利于钙质沉着。

钙化 生理情况下，钙质沉积于骨组织中称为骨化。病理情况下，钙质沉积于组织中称为钙化。钙化的机制为：细胞退化、坏死后，其中脂肪分解成脂肪酸及甘油，脂肪酸和体液内的钙质化合而成钙皂，随之血液中的碳酸与磷酸代替钙皂中的脂肪酸，而成碳酸钙及磷酸钙。最后，游离出碳酸和磷酸留下钙沉积于组织内。组织退化时，局部组织代谢降低，使局部二氧化碳含量减少，血液中的钙盐即析出并沉积于碳酸含量较少的组织内，另外，羟磷灰石（羟磷酸钙），易于在均质性的玻璃样物质中分布形成结晶，逐渐堆积而钙化，如前列腺、松果体、脉络丛以及肾小管内的透明变物质或管型中，均易形成羟磷酸钙的结晶而钙化。病理性钙化分营养不良性钙化及转移性钙化两种。

（1）营养不良性钙化：指钙盐沉着于坏死或正在坏死的组织中，此时，血清钙水平正常，没有全身性钙磷代谢紊乱。钙盐沉着于各种坏死灶、陈旧疤痕、某些陈旧的寄生虫体或虫卵、感染病灶、动脉硬化斑块以及某些肿瘤中，因此钙化往往是组织坏死（或陈旧机化物、异物）诊断标志之一。

（2）转移性钙化：少见，系由钙磷代谢失调，血清中Ca/P比例增高，钙盐从骨内析出形成高钙血症并沉着于活组织内。高钙血症的原因有维生素D过多、甲状腺功能亢进、Addison病以及伴有骨破坏的广泛性肿瘤（如骨转移癌等）。

磷 磷是身体中的重要成分。不仅存在于骨组织内，其他组织中亦有多量的磷。动物实验中给犬或鼠低磷饲料，由于缺乏磷，以致骨组织中的磷和钙移入血中，可发生严重的软骨病及骨质疏松症。食物中增加磷的含量并不能增加体液中磷含量，但使骨组织的钙沉积减少。在慢性肾脏疾病时，磷酸盐从尿中排泄发生障碍，血磷增高，可引起慢性酸中毒，此时血磷可由肠粘膜渗入肠腔，与食物中的钙结合成磷酸钙，从而使钙的吸收减少。血钙降低又使骨组织中钙质迁徙到血中，而引起肾性软骨病或囊性纤维性骨炎。

铜 铜是体内细胞色素氧化酶等重要成分和一些酶的活性所必需的物质，并参与造血、骨的形成、中枢神经系统和结缔组织的代谢。动物实验研究表明，缺乏铜则单胺氧化酶活性下降，血浆中铜蓝蛋白减少。因铜蓝蛋白和组织中铁的运输有关，故肝内可出现含铁血黄素沉积。严重的铜缺乏使肝、肌肉和神经组织中细胞色素氧化酶活性下降，导致氧化磷酸化发生障碍，ATP合成减少，造血、结缔组织胶原合成都发生障碍。过多的铜沉积可引起Wilson病，这是一种家族性遗传性疾病，是由于缺乏与铜结合的铜蓝蛋白所致。此时铜沉积于肝脏、豆状核、纹状体等神经组织及眼角膜后弹力膜，从而引起结节性肝硬化、豆状核变性、星形细胞增生及角膜四周的Kayser－Fleischer环。用组织化学方法病变局部可显示有铜的沉积。

煤、石末沉积肺 煤矿工人长期在井下作业吸入较多的煤末（主要为炭末亦混有少量的硅），可引起煤、石末沉积于肺内。炭末本身无害但过量煤末沉积于肺，被吞噬细胞吞噬经淋巴管引流沉积于淋巴结及肺叶间隔内，肉眼呈黑褐色，久之可引起慢性支气管炎及肺气肿。在发病过程中，吞噬大量炭末的巨噬细胞最终死亡，形成自身抗原，导致肺及血中IgA增多。大气中污染的煤烟、石墨、铁、锌等，经久沉积于肺中可引起结节性或弥散性肺纤维化。如并发有结核，则使病情加重。

矽肺 吸入的硅主要为二氧化硅，多见于石匠及含铁煤矿石、水晶及宝石加工的工人。5.6×10^{-6}浓度的硅，经上呼吸道进入肺并不致病，浓度增至100×10^{-6}则多引起发病。硅颗粒大小在2—3μm者易致病。通常10—15年工龄的工人长期暴露于中等浓度硅末即可发病。在重度污染的环境中，吸入2年以上者也可发病。

矽肺的发病机制：①吸入的硅颗粒被移至肺边缘部并在局部沉积。②肺中巨噬细胞吞噬硅颗粒。③其他吞噬细胞不断吞噬硅颗粒。④纤维细胞生成并有胶原沉积。吞噬细胞吞噬硅尘石，其溶酶体不能消化硅颗粒，以致细胞死亡引起纤维化，有人认为硅颗粒表面与吞噬体膜接触，使之破裂，并与蛋白质中磷酸类脂质结合形成硅酸，产生氢键；溶酶体释出的酶及吞噬体的破裂均可使吞噬细胞死亡。

矽肺为长期慢性病变积累所致，肺内先形成砂粒样小结节（即硅结节），继而结节增大，相互融合成片块状，肺门淋巴结也呈类似病变，待肺组织广泛形成纤维

化时，患者可出现呼吸急促、肺功能不全，最后导致肺心病。

石棉肺 石棉是复杂的硅酸盐，含各种化学结构和物理性状。在采矿操作过程中，石棉丝需经磨碎和提取，这将造成空气污染。吸入石棉丝比吸入石棉粉的危害大；石棉制品及安装石棉绝缘体的工人，由于误认为污染空气浓度较低而忽视防护，则往往容易致病。

石棉肺的发病机制：将石棉加入培养的巨噬细胞中1—2d后，即可见巨噬细胞的结构变化，有的细胞吞噬石棉丝，出现大量含浆液的空泡，这是由于石棉使细胞膜结构的通透性增高，胞液渗入次级溶酶体之故。溶酶体是石棉的细胞毒作用的靶细胞器，石棉进入次级溶酶体后，可出现下列后果：①溶酶体膜可与细胞膜融合，而石棉丝则被排出。②次级溶酶体的消化吸收功能终止，而被浆液充满。③石棉丝穿过溶酶体膜进入周围胞质中，导致水解酶释放，进一步损伤细胞。石棉丝$<5\mu m$者可全被吞噬，$>20\mu m$者常吞噬其一端，或由两个以上巨噬细胞吞噬同一根长丝，并融合成多核巨噬细胞。粗大的石棉丝（长$50\mu m$，直径$0.5\mu m$）被吸入后，多沉积在支气管、细支气管及呼吸支气管壁上，细小石棉丝可直达肺泡，引起肉芽肿反应，经过一定时间后，出现肺纤维化。

石棉肺并发肺癌（包括鳞癌、腺癌、未分化癌）及间皮瘤的发病率甚高，约占石棉肺患者14%，研究表明，石棉及青石棉均可诱发间皮瘤，吸入伴有3,4-苯并芘的石棉更易诱发支气管肺癌。

铍沉积病 铍（Be）是稀有金属，用于制作合金，在发展航天工业上占有重要位置，铍的蒸气及尘土能引起肺及全身性严重的病损，称为铍沉积病，多见于采矿工人及冶炼矿附近居民。急性肺铍沉积病是由于吸入酸溶性铍盐而发病。表现为咳嗽、呼吸困难、发热及乏力。病人死后尸检见肺有充血水肿，重量增加，组织学所见主要是急性中毒性支气管肺泡炎。慢性铍沉积病又称铍肉芽肿，肉芽肿由钙化小体、同心圆状分层的嗜碱性小体即Schaumann体以及胞质突起的星形小体形成为特征。

坏死

机体局部组织或细胞的死亡称为坏死。坏死的范围大小不一，最小者仅累及单个细胞，大者可累及肢体的一部分或器官的大部分。大多数坏死都是在致病因子作用下，组织先发生变性，逐渐加剧而陷于死亡的。少数是由于强烈的致病因子作用而引起的立即死亡。所谓渐进性坏死通常是指机体内某些细胞的生理性死亡而言，主要发生于淋巴造血组织和被覆上皮，例如皮肤、胃肠道和上呼吸道上皮不断衰老脱落，血液细胞也不断地死亡和更新，但各种血液细胞的存活时间有很大差异，嗜酸粒细胞存活期只有8—12d，T淋巴细胞的存活期则可长达数月以至数年。

引起坏死的因素 坏死常由各种作用较强的损害因素引起，如缺血、机械性创伤、烧伤、放射能等物理学因素和化学性毒物以及生物性因素等。动脉粥样硬化症的斑块、血栓或栓子堵塞动脉管腔，使其所属局部组织由于缺氧所造成的坏死（梗死）较常见。例如，心肌梗死、脑梗死等。各种化学性毒物对组织的损害常有一定的作用部位，例如升汞中毒时肾近端曲管上皮细胞发生变性坏死，急性磷中毒时肝细胞坏死常位于肝小叶外围带，而四氯化碳、氯仿和砷等所引起的肝细胞坏死则常位于肝小叶中央带。某些细菌、病毒和寄生虫及其虫卵所引起的组织坏死，除其毒素作用外，往往和免疫反应有密切的联系，例如，结核菌素反应时的血管损害和组织坏死是以细胞免疫为基础的Ⅳ型变态反应所引起；急性血吸虫病时急性虫卵结节的组织坏死，除毛蚴头腺分泌物的毒性作用外，亦与局部抗原抗体反应有关。

发生机制 坏死的发生机制归根结底是细胞死亡的发生机制（参见“细胞损伤”条）。坏死有多种类型，通常所见者为凝固性坏死，坏死组织失去正常活组织的光泽，呈灰白带黄色，干燥而脆；坏死组织如含有多量脂质则可成为干酪样坏死。坏死组织如发生液化，则称为液化性坏死。光学显微镜下，细胞死亡的特征变化为核固缩、核碎裂和核溶解，其次为胞质崩溃成为颗粒样碎屑，间质结缔组织纤维失去纤维结构陷于崩解。

在组织和细胞死亡的瞬间，合成代谢停止，参加分解代谢的酶类仍有活性，尤其是溶酶体破裂后释放出大量水解酶，同时由于细胞内酸性增高可增加其活性，因此，坏死的形态变化实质上是组织和细胞的自我消化、溶解过程的表现。酶性消化和蛋白质的变质是细胞坏死的两个主要过程，此种“消化性”酶类既可来自死亡细胞的溶酶体即自溶过程（autolysis），也可来自白细胞的溶酶体即异溶过程（heterolysis）。

坏死细胞主要改变 坏死组织的细胞核变化是细胞坏死的主要标志，表现为①核浓缩：在光学显微镜下，细胞核明显缩小，染色质浓缩凝聚，使核的染色变深。电子显微镜下，可见核染色质颗粒均匀密集，形成高电子密度的均匀质块，外周轮廓不甚规则。据认为，核的这种改变可能是核内的核蛋白在酶的作用下分解出核酸，使核的碱性染色变深所致。组织化学上作脱氧核糖核酸反应时，染色亦加深。②核碎裂：核染色质凝聚并裂解为多个不整形碎块，嗣后核膜破裂，染色质碎块可经破裂的核膜释出，散布于胞质内。如细胞破裂，则染色质碎块还可进而散布于细胞外。染色质的这种改变，实质上主要是核酸凝聚和崩裂在形态上的表现。③核溶解：此时核膜尚保持完整，但染色质则部

分地或全部地溶解消失。在光学显微镜下，核染色很淡或完全不着色，这主要是因为在脱氧核糖核酸酶的作用下，核酸被分解，失去染色性的结果。与此同时，蛋白质亦因酶的作用而水解，终至核在镜下显得淡薄无结构，以至消失。在电子显微镜下，核的双层膜通常保持清晰可辨，核内容物失去原有结构，并视溶解程度的不同而表现为不同程度稀疏分布的不规则细颗粒状，使整个核的电子密度显著降低。

上述核的三种改变究竟是彼此无关的三种不同变化形式，抑或是同一变化过程的三个不同阶段的表现，曾有过不同意见，现多认为后一种观点较为可信。此外，电子显微镜下，往往还可在坏死细胞内发现更为常见的核的改变，称为核染色质边集，即染色质浓缩凝聚并沿核的周边部在（或靠近）核膜的内层上聚集成环状、新月状、不规则的碎块状，而在核的其他部位染色质消失。据Trump等对肝细胞培养的观察，这种核染色质边集的现象常为细胞死亡时核的早期改变。但轻度的染色质边集现象往往是可复性的，并不必然发展成细胞的死亡。

坏死的分类　根据坏死的原因、形态特点不同，可分为下列几种。

凝固性坏死　多因组织完全缺氧而引起。如肾动脉和脾动脉一旦管腔阻塞（如血栓或栓塞），血流中断，侧支循环又不能及时建立，该动脉供血区域即因缺氧而发生贫血性梗死，这种缺血性坏死属典型的凝固性坏死。烧伤、冷伤引起的坏死亦属于凝固性坏死。

液化性坏死　脑除结核瘤和树胶肿外，坏死多为液化性坏死，其详细机制虽尚不很清楚，但多认为与脑组织内含有较多的脂质（脑磷脂及其他）和水分而不易凝固有关。组织化脓和阿米巴脓肿也属于液化性坏死。

干酪样坏死　凝固性坏死的一种特殊类型，坏死组织颜色浅黄，质较软、脆，似干酪，故名。镜下，坏死区域的组织变成没有结构的均匀性嗜酸性细颗粒样物质，见不到死亡细胞的轮廓，但有时可见原来的弹力纤维残留。干酪样坏死多发生在结核病和第三期梅毒。一般认为结核性干酪样坏死的发生与结核菌体所含高分子量脂质对组织的强毒性作用、细胞内水解酶被抑制、局部毛细血管少以及变态反应等机制有关。结核性干酪样坏死物中常含有一定数量的结核杆菌，在坏死尚不完全的区域，菌量往往较多，在完全坏死的区域，由于缺氧，菌数反而较少。

干酪样坏死物质往往发生软化、液化，变为半流体，沿器官内管道流动蔓延，成为结核病在器官内蔓延扩散的主要原因。肺的干酪样病灶最易发生软化，而肝、脾、脑的病灶则否。因肺与外界相通，肺干酪样病灶容易合并继发性感染，引起大量中性粒细胞浸润，白细胞死亡后放出的大量蛋白水解酶，似乎是肺干酪样病灶软化、液化的主要原因。干酪样坏死病灶可由其周围的结核性肉芽组织逐渐纤维化将其包裹，但干酪样物质一般不易被吸收，日久多发生钙化。在第三期梅毒中，发生于皮肤、肝、骨、睾丸等的树胶肿，其坏死也属于干酪样坏死，被梅毒性肉芽组织所围绕，它较结核性干酪样坏死易被吸收而变为疤痕组织。

脂肪坏死　通常发生于急性间质性胰腺炎、临终性胰腺炎，尤其是急性出血性胰腺炎时的胰腺周围、大网膜、肠系膜等处的脂肪组织，表现为散在的混浊、灰白略带黄色的斑点状或小结节状的坏死灶。它的发生是因坏死胰腺组织释出的胰液中的胰脂酶将中性脂肪分解为甘油及脂肪酸，甘油被吸收，脂肪酸与组织液中的钙离子结合成不溶性钙皂（钙盐）沉着于坏死组织中所致。胰脂酶亦可进入血液，随血液运到远隔部位的脂肪组织，也可偶尔引起这些部位的脂肪坏死，例如皮下或骨髓脂肪组织坏死灶，通常称这种脂肪坏死为酶溶性脂肪坏死。在胰脂酶引起脂肪坏死的过程中，须先由胰液中的卵磷脂和溶血脑磷脂溶解脂肪细胞的细胞膜以后，胰脂酶才能发挥作用。因为有人向脂肪组织内直接注入胰脂酶并不能引起脂肪坏死。脂肪坏死也可由外伤引起，称为外伤性脂肪坏死，通常发生于乳腺的皮下脂肪组织。其发生原因，一向认为主要是机械性损伤。

无菌性坏死　通常指无菌性骨软骨坏死而言，有特发性无菌性坏死和继发性无菌性坏死两种。特发性无菌性坏死主要发生于正在成长中的儿童和青少年的骨端，可发生于股骨头、胫骨粗隆、跗骨的舟骨及髌骨、第二跖骨头、椎骨体及肱骨小头等处。尽管发生部位很不相同，但均为缺血性坏死。原因不明，有各种学说，如低度感染、血管栓塞、内分泌紊乱等。临床资料提示外伤往往是诱发因素，也可能就是局部缺血的主要原因。因为发育中的正常骨端内软骨占很大比例，血液供应较少，一旦外伤损伤血管，加剧缺血，便可引起缺血性坏死。在病变早期，骨小梁的骨细胞变性消失，但小梁结构保存，附近软组织可出现轻度炎性反应。坏死区附近的关节软骨仍可从滑液得到营养，故往往可不发生坏死。坏死骨如发生崩溃塌陷可引起骨变形。到晚期，病变缺损可由成骨性肉芽组织填充。

继发性无菌性坏死主要由骨折或脱位、烧伤、冻伤、骨移植、放射性损害等引起。减压病时发生的多发性骨梗死是因人在大气中减压过速，由血液中游离出来的氮气栓子阻塞骨动脉分支的结果。继发性无菌性骨坏死的病变和特发性的基本相同。

坏死的结局和转归　坏死组织不能复生，成了机体内的异物，并刺激机体发生反应，不同的坏死可引起不同的结局和转归：①溶解吸收：坏死组织较少，可被来自本身或中性粒细胞蛋白溶解酶分解为碎屑或完全液化，前者为巨噬细胞吞噬消化、运走，后者由淋巴管

或小静脉吸收。②分离排出：坏死组织较大不易完全溶解吸收时，组织坏死后与周围健康组织交界处，出现充血、白细胞浸润(吸收性炎症反应)，后者释放蛋白溶解酶进行溶解和吞噬，使坏死组织与健康组织"分离"，如坏死发生在皮肤或粘膜，坏死组织脱落后形成溃疡。肾、肺等内脏坏死物质液化后，可沿天然管道排出，形成空洞。如坏死组织不能排出，周围肉芽组织增生、包绕形成一层包膜，即包裹化。③机化：坏死灶为新生毛细血管、成纤维细胞所取代，最后变成纤维疤痕。④钙化：较大坏死灶未能全部机化时，中央部分逐渐干燥，并有钙盐沉着，此即钙化。

坏疽

坏疽(gangrene)是指一种发生于继发性改变、呈特殊形态的组织坏死，其原因多为动脉供血不足或中断，如肢体动脉粥样硬化、脉管炎等，故坏疽常发生于组织梗死的基础上。继发性改变通常为两种情况：一是动脉阻塞，静脉回流未受影响，故坏死组织因液体逐渐被蒸发，变得干燥、固缩，呈现黑色，状如木乃伊，称为干性坏疽；另一种则是组织坏死后，常伴有一些腐败菌感染，故而变得肿胀，呈污秽的墨绿色，恶臭，称为湿性坏疽；如两者同时存在，则称为混合性坏疽；如坏死组织内有大量厌氧产气杆菌生长，使其组织内含有大量气体的坏疽，又称气性坏疽，后者是湿性坏疽的一种。

干性坏疽 通常因动脉粥样硬化、动脉内血栓形成或栓塞引起血管阻塞所致，常累及肢体末端或远侧端，或其他体表部位，如手指、足趾、肢体的一部或大部、甚至整个肢体等。组织坏死后，常刺激邻近存活组织的炎症反应，故往往有明显的反应线，使坏死与存活组织间有一清楚的分界，然而，在年老体弱或伴有血管疾患的病人，这种炎症反应常不明显，故分界线不甚明显，且病灶继续扩延。

湿性坏疽 可发生于肢体及肺、肠、子宫等与外界相通的器官。组织坏死后，腐败菌(如梭形杆菌、产气荚膜杆菌、奋森螺旋体等)经体表伤口，或经与外界相通的呼吸道、肠道、阴道等侵入坏死灶，繁殖生长，并腐败分解坏死组织，此时，坏死灶内的血液成分——血红蛋白转变为胆绿蛋白，使组织呈污绿色。坏死组织腐败分解产生的胺类、硫化氢及硫醇等产物，使坏死组织发出恶臭。肢体动、静脉同时闭塞，致使坏死区血液淤滞、内脏器官的动脉血供中断，因有的坏疽脏器如肠、子宫、肺等位于身体内部，水份不易被蒸发，而且周围存活组织的组织液仍可渗入坏死灶，使坏死组织始终保持湿润状态，有利于腐败菌的滋生繁殖导致湿性坏疽。鉴于湿性坏疽发展迅速，故与周围正常组织分界不清，又因大量细菌的繁殖、组织腐败分解，常可在局部生成大量毒性产物，经吸收后造成毒血症，严重者危及患者生命。

气性坏疽 多见于深部肌肉开放性外伤，合并厌气菌感染。后者多为梭形芽胞杆菌，主要有：产气荚膜杆菌、恶性水肿杆菌以及腐败梭形芽胞杆菌。其中以产气荚膜杆菌感染为多见(约占80%)，其次为恶性水肿杆菌(约占40%)及腐败梭形芽胞杆菌(约占20%)，也可有溶组织梭形芽胞杆菌、双酵素梭形芽胞杆菌等。但多数气性坏疽常为混合性细菌感染，气性坏疽开始于受伤后数小时至数天。病变特点是坏死组织内有大量气体生成，局部肿胀、呈蜂窝状、疼痛、按之有捻发音。病变发展迅速，常沿肌束蔓延、肌纤维呈凝固性坏死或液化坏死，坏死肌肉苍白，继而广泛软化、液化，伴有气泡形成，最后组织呈暗棕绿色或黑色。肌肉广泛坏死是因产气荚膜杆菌的 α-毒素作用的结果，后者可破坏细胞膜，且细菌还能生成许多毒素和酶类(如透明质酸酶、胶原酶、纤维蛋白溶解酶以及溶血性毒素等)，均可破坏、溶解组织。除毒素被吸收入血引起毒血症外，细菌也可侵入血流而播散到全身，故气性坏疽常可致命。

栓塞

正常的循环血液中所不应有的物体随血流运行，阻塞了血管管腔，这个过程称为栓塞；阻塞血管的物体称为栓子。栓子有很多种，可为外源性物质(如某些异物)借某些途径进入血管，也可为内源性物质。绝大多数的栓塞是由内源性物质引起的，如血栓、粥样硬化斑块的碎片、肿瘤细胞团、羊水等，也可为正常血液中原本存在但只有经过理化状态改变后始得聚结或显现，成为有一定体积和数量，能阻塞血管腔的异常物质(如血浆中的脂质和溶于血浆中的气体)。根据栓子种类的不同，栓塞可分为血栓栓塞、脂肪栓塞、气体栓塞、羊水栓塞、寄生虫栓塞等。

栓子多为无菌性，但来自细菌性心内膜炎的血栓栓子则含菌，根据栓子有菌与否，栓塞有败血性栓塞和非败血性栓塞之分。

栓塞的部位，决定于栓子的来源、种类和大小，以及栓子运行途径。栓子运行途径基本与血液循环的方向一致。来自左心或大动脉系统的栓子，随血流至体循环的动脉及其分支而引起阻塞，一般在脾、肾、脑、下肢的动脉分支最常见，亦偶见于心冠状动脉或肠的小动脉。来自右心及体静脉系统的栓子，最终都在肺动脉或其分支引起阻塞其中仅有某些体积极小而富有弹性的栓子，有可能通过肺内动静脉短路或毛细血管而进入肺静脉，再经左心而入大动脉系统，阻塞某些动脉及其分支。在特殊情况下，如卵圆孔未闭或房室间隔缺损而又伴有心腔血液自右向左分流时，来自腔静脉的栓子能通过该缺损进入大循环的动脉系统，这种情

况称为反常性或交叉性栓塞。此外,当深呼吸或剧烈咳嗽使腹内压力急剧变化时,下腔静脉的血液可以发生一时性的逆向流动,如果该静脉腔内有栓子,而栓子又有其本身的重力,栓子便可以向正常血流相反的方向运行,这种途径引起的栓塞称逆行性栓塞。来自门静脉系统的栓子随血流入肝脏,阻塞肝内门静脉的分支。

栓塞的影响决定于栓塞的局部有无充分的侧支循环、栓塞的部位、栓子的种类以及栓子的大小和数量等因素。一般而论,如栓塞局部的血管有充分的侧支循环,栓塞不引起局部组织缺血;如栓塞局部的血管缺乏侧支循环或来不及建立,则可导致该器官的梗死。不同器官和不同种类的栓塞有其特殊的临床病理意义。

血栓栓塞 指由脱落的血栓引起的栓塞。它是栓塞中最常见的一种。在下述情况下易发生血栓栓塞:①静脉内血栓如果由一个静脉分支延长而进入静脉主干,血栓易在此折断,并容易被血流带走。②新形成的红色血栓尚未与血管壁紧密粘连机化时也易脱落。③身体活动、肢体受按摩,或长期卧床后初次起身时,易使血栓脱离或折断,造成栓塞。

腔静脉系统的血栓、右心的附壁血栓和右心心内膜炎的赘生物脱落后将栓塞肺动脉及其分支;左心附壁血栓、左心心内膜炎的赘生物、主动脉粥样硬化溃疡表面上的血栓和主动脉瘤内的血栓脱落后将栓塞大动脉的分支。房间隔缺损伴有心腔血液自右向左分流的患者,腔静脉内的血栓栓子可通过该间隔缺损引起大动脉分支栓塞。血栓栓子进入动脉后,由较大动脉进入较小动脉分支,阻塞血管,形成栓塞。常见的栓塞部位有脑、脾、肾、心、肠和四肢等。栓塞的后果决定于栓塞部位与局部是否有充分的侧支循环。当局部无侧支循环或侧支循环未能充分补偿局部缺血时,局部组织将因缺氧而发生坏死。如栓子阻塞冠状动脉或脑动脉分支,将引起心肌梗死或脑梗死。肠系膜动脉栓塞可引起肠坏疽,下肢动脉栓塞可引起下肢坏疽。

脂肪栓塞 指血液中出现脂肪滴,并阻塞细动脉和毛细血管而引起的栓塞,脂肪栓塞是较常见的一种病理现象。常见的脂肪栓塞,栓子量少,没有临床症状,例如骨科手术后,无症状的脂肪栓塞发生率可以高达75%,而在软组织手术后,发生率也可接近20%。严重的脂肪栓塞少见,可以致命。脂肪栓塞最常见的原因为长骨骨折和脂肪组织挫伤。脂肪栓塞的发生,需具备以下三项条件:①脂肪细胞或含脂肪的细胞破裂。②血管断裂。③局部组织压力高,使脂肪滴得以窜入血管裂口进入血液循环。骨折处如引流血液或减压,可降低脂肪栓塞的发生率。

气体栓塞 空气或其他气体在循环血液中形成气泡,阻塞血管而引起的栓塞。气体栓塞发生于下述情况:①体外空气通过破损的血管进入血流。创伤或手术损伤颈静脉或上腔静脉,使静脉裂口得以与外界空气接触时,外界空气可借助于吸气时静脉腔内之负压而进入静脉腔内,故大量空气可因负压被吸入静脉内。此外,分娩时,冲洗阴道或向阴道内注气及企图以其他物质引产时,子宫腔内高压可把空气压入开放的子宫壁静脉内,造成气体栓塞。因前置胎盘手术、乳癌根治术、加压补液时瓶内空虚后、人工气胸、人工气腹、胸腔镜和腹腔镜检查、胸腔穿刺、血管造影术、心导管术、剖宫产术及输卵管通气等发生气体栓塞者亦有报告。上述情况造成空气进入上腔静脉或下腔静脉,称为静脉性气体栓塞,气泡将随血流进入右心和肺循环,少量气泡也可通过肺内部动静脉吻合支到达大循环。此时空气可随动脉血流栓塞于心肌、脑、肾等全身器官,称为动脉性气体栓塞。②溶解于血液内的气体游离成为气泡,造成栓塞。可见于减压病。

气体进入腔静脉系统的后果决定于气体的量、进入的速度、患者在气体进入或进入后的体位和患者的一般状态。致死量说法不一,一般认为需要100—150ml,多者也有超过300ml才能致死,少者甚至40ml即可致死。死亡原因为窜人右心室内的气体被心腔的血流搅拌成为无数小气泡,使血液成为泡沫状,这些泡沫随心脏收缩而缩小,随心脏扩张又重新胀大,从而阻闭了右心和肺动脉的血流。患者出现呼吸困难、紫绀、急性右心衰竭而迅速死亡。有的病例,大量气泡还可以到达肺动脉小分支,引起广泛的血管阻塞。对怀疑肺气体栓塞致死的病例,尸体解剖时必须在原位将水灌满心包腔,在右心或心包内肺动脉根部小心作一切口,如见水中冒出气泡,即可证实。

羊水栓塞 羊水栓塞是分娩过程中一种偶见的合并症。由于分娩时子宫壁内静脉窦破裂,子宫收缩驱使羊水进入开放的血窦,经静脉系统回流至右心,再由右心室入肺动脉,在肺动脉的分枝及肺泡壁毛细血管内引起羊水栓塞,少量羊水也可通过肺毛细血管进入肺静脉,至左心室,经大循环在许多器官的小血管中(如心、肾、脑、肝、脾等)形成栓塞。

在临床上羊水栓塞表现为产妇突然发生呼吸困难、紫绀、休克,甚至在分娩过程中或分娩后突然死亡。尸体检查肺血管内可发现鳞状上皮、胎脂、粘液和毳毛等羊水内容物形成的栓子,其他病变还有肺充血水肿和右心室扩张。现已明确,引起羊水栓塞死亡原因是由于羊水内富含有较高促凝活性的凝血激酶(thromboplastin),后者进入血液内,即可引起弥散性血管内凝血(DIC),从而引起一系列临床症状。也有少数尸检病例,在肺和其他内脏找不到纤维素性血栓,这是由于羊水除具有促凝作用外,还可诱发强有力的纤溶活性,使栓塞很快溶解所致。

细胞栓塞和组织栓塞 指细胞或组织碎片随血液运行造成的栓塞。正常细胞(组织)和肿瘤细胞(组织)

都可造成栓塞,但以后者常见,且有重要临床病理意义。肿瘤细胞(组织)造成的栓塞又称为肿瘤栓塞。正常细胞(组织)的栓塞常发生于肺,较常见的如骨髓巨核细胞栓塞,它发生于急性传染病和急性感染性疾患(例如大叶性肺炎)时,肺泡壁毛细血管被从骨髓游出的骨髓巨核细胞所嵌塞。妊娠时,肺内可见胎盘滋养叶细胞栓塞。组织创伤时,组织碎片可进入血液循环,造成肺栓塞,例如肝创伤时的肝组织、肌肉撕裂伤时的横纹肌组织、颅脑创伤时的脑组织,都可栓塞肺动脉分支。在少见的情况下,皮肤创伤、手术、甚至心腔注射可使皮肤组织进入静脉或心腔,造成栓塞。心瓣膜分离术时,也有小块心瓣膜组织碎片造成栓塞的报告。正常的细胞和组织栓塞,常常是尸解时偶然发现,栓子久后可以被吸收,一般不引起不良后果。但肿瘤细胞(组织)的栓塞,有可能形成肿瘤转移。

寄生虫栓塞 不同的寄生虫的成虫或幼虫或其虫卵,运行于血液循环中均可造成寄生虫栓塞。其中常见的有:①血吸虫栓塞:日本血吸虫成虫多寄居于下腔静脉系统内引起相应的肠系膜静脉栓塞,于此产生的大量虫卵可顺血流入肝,或逆行至结肠粘膜下,并在局部造成肉芽肿性病变。②棘球虫及旋毛虫幼虫栓塞:棘球虫的幼虫(六钩蚴)在穿出肠壁后,如通过肝则可栓塞于肺的毛细血管,通过肺者则可达于大循环,栓塞于脑、眼球、心肌等;旋毛虫的幼虫可经肠粘膜固有层进入淋巴管(最后也入血循环)或小静脉,形成栓子,经右心、肺循环,在肺内形成栓塞。③疟原虫栓塞:见于恶性疟疾,患者大脑、肝、脾、肠粘膜、皮肤等器官的毛细血管内,可充满含疟原虫的红细胞,并阻塞毛细血管。

梗死

由于血流受阻以致局部组织因缺氧而发生的坏死称为梗死。梗死通常由于动脉阻塞引起。但在一些器官,静脉阻塞或广泛的微循环阻塞也可引起梗死。血流阻塞的原因有:①血栓形成:例如心冠状动脉、脑动脉和肠系膜血管内血栓形成。②栓子栓塞:例如体静脉血栓脱落栓塞肺动脉,左心瓣膜血栓(心内膜炎之赘生物)脱落栓塞肾、脾、脑等动脉。③血管受压:例如肠扭转、肠套叠、疝囊等压迫局部肠系膜血管。④DIC:微循环因泛发性纤维素性血栓形成而引起多个器官的多发性微小梗死。

血管阻塞不是发生梗死的唯一条件,血管阻塞后梗死之发生与否,还与侧支循环能否建立有关。此外,梗死的形成还决定于各组织本身对缺氧的耐受性,如脑、脊髓、心肌和肾小管上皮细胞,耗氧量高,对氧的需求多,故常在血流中断后不久即发生坏死;而纤维组织对氧的耐受力较强,只要有少量血液供应就不致坏死。有时梗死区内实质细胞虽已坏死,而纤维组织却仍保存,称为不完全梗死。

梗死可分为贫血性、出血性和败血性三型。

贫血性梗死 发生于心肌、肾、脾等组织致密的器官,原因为动脉阻塞。在梗死灶形成初期,病灶内的微血管因缺氧而使管壁通透性增加,侧支血管内的血液在梗死边缘发生出血,形成一层出血带;梗死灶内部也由于一部分静脉血液的回流而发生出血。由于组织致密,出血量并不多,在梗死灶的组织彻底坏死后,外出的红细胞崩解,血红蛋白分解,组织乃转为灰白色。坏死组织的分解产物吸引侧支血管内的白细胞,在出血带内侧、梗死的边缘形成白细胞浸润带。脑的梗死如果梗死区内没有来自侧支循环的出血,或受阻的血管重新开放发生出血,也是贫血性梗死。

出血性梗死 多发生于肠、肺以及脑,可能由于动脉阻塞(肺、脑)或静脉阻塞(肠、脑)引起。出血性梗死发生在组织疏松的器官,组织缺氧、细静脉和毛细血管通透性增高后,可以大量出血,故成为出血性梗死。此外,双重血循环(如肺有肺动脉和支气管动脉)和严重的静脉淤血(既使组织本身缺氧,在栓塞时更易坏死,又使梗死灶内易于发生大量静脉血回流而出血),也是一些器官出血性梗死的形成因素。

败血性梗死 梗死区内有大量病菌生长,可引起显著的炎症反应,甚至腐败化脓。败血性梗死大部分是由带细菌的栓子所引起,如急性细菌性心内膜炎时由瓣膜脱落的赘生物碎片、产褥热及脓肿附近的血栓性静脉炎时,含菌的血栓脱落入血流成栓子后均可引起。曲霉菌、毛霉菌等也可引起败血性梗死。

梗死的范围大小和轮廓取决于受阻塞血管的口径和血管分支的分布。脾、肾的动脉分支呈扇形分布,故该器官的梗死呈楔形,尖端指向血管栓塞处,底靠该器官包膜。心肌梗死则呈地图状。较早期的梗死,在表而及切而均稍隆起,陈旧的梗死则由于纤维化和疤痕形成而下陷。

再生

组织、细胞损伤后,坏死组织由邻近健康组织的细胞增生,以恢复其原有组织完整性的过程称为再生(regeneration)。再生的机制与细胞生长、细胞分化十分相似。经常性的表皮及内脏器官上皮细胞的更新,需要完整的基底膜,这种特殊分化的细胞间质为修复过程、组织再生提供间质支架,此外,细胞基底膜的完整性还为再生细胞类型的表型、细胞排列极性提供保证,并影响着细胞的迁移、增生和形态发生等过程。

不同种系动物、不同的组织再生能力不同,低等动物再生能力较高等动物为高,低等动物丧失部分肢体或器官后,可由原来组织协调再生形成部分肢体或器

官,这一过程称为重建。高等动物已丧失这种重建能力。近代外科技术已能将断离肢体进行再植手术,断端两侧的组织包括神经、血管、肌腱,经显微外科手术进行缝合联结,断面组织经完全性再生,保全了肢体的完整性。将断离组织经手术缝合联结(或以同种组织或器官替换毁损的器官)以重新恢复组织或器官的完整性,称为再植或移植。此外,还可用人工替代品如人工肾、人工关节、人工瓣膜进行修复,即人工修复。为保证移植的器官的成功存活,如肾移植、肝移植、心脏移植等,必须解决好机体对植入器官的排斥反应。

分类 不同再生能力细胞,根据再生能力的强弱和相应的细胞周期,可分为三类:

(1) 持续分裂的细胞(不稳定型):在整个生命过程中,其细胞周期呈连续的分裂,从不间断(包括生理性再生),不稳定型细胞包括表皮、消化道、泌尿道、宫颈和阴道的被覆上皮;某些分泌腺导管的上皮细胞如唾液腺、胰腺及胆管等;造血组织的有关细胞如脾、淋巴组织、骨髓等。

(2) 稳定型细胞:呈低水平的替代性增生,一旦受到刺激即迅速进行核分裂,从 G_0 期进入 G_1 期,他们主要为全身腺体器官的实质细胞,如肝、肾、胰等,成纤维细胞、平滑肌细胞以及血管内皮细胞。

(3) 固定型细胞:这类细胞自出生后不再进行分裂,包括神经细胞、骨骼肌和心肌细胞,它们的再生能力极为微弱,损伤后往往难以于短期内愈合。如受伤的骨骼肌还保留部分完整的肌纤维和肌膜管(sarcolemma tube)时,才有可能获得再生能力。新生的肌质由肌纤维断端沿肌膜管向前延伸,其延伸速度甚慢,如远端肌膜管已破坏,则近端再生的肌质将失去方向,在局部形成由多核肌巨细胞的膨大肌蕾,因肌纤维再生速度太慢,故大部分肌纤维损伤后,均由结缔组织所代替形成疤痕。心肌再生能力更弱,常形成多核肌巨细胞,往往呈"流产型"又自行死灭,多见于心肌梗死疤痕灶的周边部。

细胞生长的调节 细胞的损伤、机械性改形、以及死亡均能刺激细胞生长。细胞生长受血浆中或细胞本身合成的蛋白或多肽生长因子调控。过多的细胞刺激因子或抑制因子的减弱,可导致细胞净增长。不可抑制性增生则见于恶性肿瘤。尽管细胞生长可由细胞周期的缩短或细胞死亡率的降低来完成。最重要的是哪些能"动员"更多 G_0 期细胞,进入细胞周期的因子。一些生长因子本身并不能刺激细胞合成 DNA,而是能促使细胞进入 G_0 或 G_1 期,然后进行 DNA 合成。另一些则是促进因子(progressive factor),能刺激细胞合成 DNA,还有一些则在创伤愈合中启动细胞游走、迁移、分化和组织的改建等。自 1980 年以来,研究资料表明细胞癌基因(原癌基因)在细胞生长中的调控机制,与癌基因在肿瘤发生过程中关系密切,多肽类生长因子如上皮生长因子(EGF)及血小板源生长因子(PDGF)等与细胞膜上相应的受体相结合。这些受体有的具有酪氨酸蛋白激酶(受体的胞质部分)活性,生长因子与受体结合后,发生构象变化,激活酪氨酸蛋白激酶,后者对胞质内某些底物,如磷脂酶 C(PLC)、GTP 酶激活蛋白(GAP)等进行磷酸化,从而启动静止细胞进入细胞周期。另一方面,细胞膜上 PLC 催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP_2)裂解成三磷酸肌醇(IP_3)及甘油二酯(DG),将信息传递到细胞核内(第二信使途径),使核内转录因子(*myc*. *fos*. *jun* 原癌基因等)表达增多,DNA 合成增多,启动细胞进入细胞周期。

生长因子 见"生长因子"条。

生长抑制 当创面缺损被填补、上皮已覆盖后,增生的细胞与细胞之间就发生接触抑制和密度抑制现象,增生即停止,不至出现无节制的增生,见于细胞培养及肝叶切除后的动物模型。生长抑制的机制是对细胞生长的调节,和细胞生长一样,包括蛋白多肽及信息传递等,即细胞表面受体与配体的结合、胞质内第二信使以及转录因子的表达和调控。转化生长因子 β (TGF-β)是一种对多种细胞起抑制作用的蛋白肽;非溶解性细胞间质分子作为对可溶性促细胞分裂原(mitogen)的抑制因子出现于组织内,此外抑制因子与生长因子总是在细胞水平上相互交织出现,例如核因子(NF-1)具有促生长作用,正常原癌基因 *ras* 表达的 p21 蛋白,起着抑制 NF-1 活性的作用。

愈合

愈合(healing)是指组织缺损后通过局部组织再生进行修复、痊愈的过程。创伤愈合包括:早期炎症反应使坏死组织得以清除、消灭细菌,伤口收缩缩小创面,伤口底部的肉芽组织增生填平伤口,并逐渐转变为疤痕组织、将伤面紧密拉合以及表皮细胞增生延伸覆盖创面等。肉芽组织除新生毛细血管、成纤维细胞外,尚有大量肌纤维母细胞,它兼有合成胶原和收缩的功能,与伤口的收缩、疤痕形成均有密切关系。

影响愈合的因素 有下列几方面:(1) 伤口的状态以及有无感染,对愈合的恢复和结局密切相关。组织损伤少、创缘整齐、无感染的伤口,藉凝固血块粘合或缝合 2—3 周后即能完全愈合,仅留下少量疤痕,称为一期愈合或直接愈合;反之,组织缺损大,创缘不整齐,无法对合,并有一定程度的感染,则必须先控制感染,待肉芽组织新生、填补伤口缺损后才能愈合,称为二期愈合或间接愈合。

(2) 局部因素(局部血供、神经支配以及有无感染或异物等)和全身因素(年龄、营养、内分泌状态等)均可影响伤口的愈合,如肾上腺皮质激素皮质酮能阻止炎症部位血管扩张、降低血管通透性、干扰白细胞趋化

以及影响结缔组织胶原成熟，从而阻止或延缓愈合过程。

(3) 其他因素，现已发现多种刺激因子以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)能积极而有节制的参与修复过程，这些刺激因子如 EGF、PDGF 等，促使表皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞增生，它们通过与细胞表面受体结合而发挥作用。ECM 中的纤连蛋白(fibronectin, FN)通过细胞与基质间相互作用，在修复过程中起支架引导细胞迁移的作用，由于 FN 富有粘着性，使上皮细胞和白细胞沿 FN 形成的网架迁移，FN 还能促使内皮细胞移人损伤区，生长形成新的毛细血管；通过 FN 对成纤维细胞及巨噬细胞的趋化作用，刺激巨噬细胞分泌 FN 及Ⅲ型胶原，在肉芽组织形成过程中起重要作用。在修复的后期，创面缺损被肉芽组织填平上皮已覆盖后，细胞间的接触抑制现象使细胞停止增生，修复遂成为有节制的增生过程。

愈合的机制 愈合是一种复杂动态的生物学现象，包括损伤后实质细胞的再生，细胞的迁移增生，ECM 的形成和沉着，肉芽组织和实质细胞的改建(remodeling)以及胶原形成、伤口张力作用和疤痕收缩等过程。

(1) 细胞外基质及细胞－基质的相互作用：ECM 富含纤维性结构蛋白(胶原)、粘着蛋白及粘蛋白，后者是由蛋白聚糖及糖胺聚糖(glycosaminoglycans)形成的一种胶体状态物质。ECM 或以结缔组织间充质的基质形式，或以围绕细胞基底膜形式存在，主要围绕上皮、内皮以及平滑肌细胞，它还为软组织提供血管充盈的基础，为骨组织提供坚韧性。兹将各种 ECM 成分在愈合机制中所起的作用分述如下：①胶原：由具有甘氨酸－x－y(gly－x－y)重复序列的三股 α 链螺旋状蛋白多肽组成，约有 30 种不同的 α 链构成总共 15 种类型的胶原，有的呈原纤维型如Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ型，有的则是构成细胞基底膜的主要成分如Ⅳ型胶原。②粘着蛋白：包括 FN，层联蛋白(laminin)以及蛋白聚糖等。FN 为一大分子量(4000 万)藉二硫键联合在一起的双股糖蛋白，它广泛分布于细胞表面、基底膜以及细胞周围基质。成纤维细胞、单核细胞以及内皮细胞均能合成 FN，FN 与其他 ECM(如胶原、纤维蛋白、肝素、蛋白聚糖等)表面的特异性功能域相结合，另一方面它通过受体的配体与细胞相连结，这些受体均为跨膜性糖蛋白，它们的细胞内功能域与细胞骨架成分相互作用，在信息性细胞的运动或分化过程中发挥功能。许多整联蛋白(integrin)藉识别特殊的氨基酸序列(A－G－A 三肽 RGD、即精氨酸－甘氨酸－天门冬氨酸三肽)与基质蛋白相连结，在细胞粘着中起重要作用。由此可知，FN 参与修复过程中细胞接触、迁移和粘着，并能增强毛细血管内皮细胞对 FGF 的敏感性，FN 还可激活细胞内化学性信息通路和改建细胞的形态。在皮肤创伤局部含有大量 FN，其中早期(愈合第二日起始)大部是来自血浆的 FN，以后则由新生的内皮细胞等合成提供；层联蛋白为另一种愈合过程中重要的粘着性蛋白，富含于细胞基底膜中，它是一种大分子(80 万—100 万)十字型结构，它跨越基底膜一侧与细胞表面特殊受体相结合，一侧与其他基质成分如Ⅳ型胶原、硫酸类肝素相联结。在组织培养中，层联蛋白能影响多种培养细胞的生长、分化、形态以及成活率。将内皮细胞与成纤维细胞生长因子(FGF)共同培养时，层联蛋白能促使内皮细胞排列成行，形成新生的毛细血管。由此可知，层联蛋白在愈合过程中，起到介导细胞与结缔组织接触、生长分化以及毛细血管新生的重要作用。③蛋白聚糖由糖胺聚糖与核心蛋白共价联接而形成，它能调节结缔组织结构及通透性，亦可作为膜上整联蛋白调节细胞生长及分化，如共结合蛋白聚糖(syndecan)可与胶原、FN 以及其他生长因子相联接，间接与细胞骨架肌动蛋白等相联接，以维持上皮细胞的形态。

(2) 胶原合成降解和伤口张力：①胶原合成与降解：在伤口愈合早期(3—5d)，成纤维细胞即开始合成胶原，并持续数周之久，胶原合成受多种因子激活，包括 PDGF、EGF、以及白介素－1(IL－1)，肿瘤坏死因子(TNF)等，后两者为伤口内白细胞所分泌。胶原降解由多种蛋白酶完成，其中最主要的是胶原酶。胶原酶不仅出现于创伤愈合过程，启动降解胶原和毛细血管新生，也见于正常胚胎发育和肿瘤转移过程中。成纤维细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、滑膜细胞以及某些上皮细胞均能合成胶原酶。胶原酶将胶原的三股绞链切割而使其变性，使之易于被其他蛋白酶进一步降解，胶原酶对于伤口结缔组织的改型、修复缺损是十分必需的。②伤口张力作用：良好的伤口在缝合术后即可获得近 70%的伤口张力，缝线拆除后，第 1 周张力大概接近 10%，在以后 4 周内，张力迅速增长，最后达到 70%—80%，这一过程不仅取决于胶原合成，还取决于形成的不同胶原类型。在成人皮肤中，主要为Ⅰ型胶原，在早期肉芽组织中则为Ⅲ型胶原，当疤痕成熟Ⅲ型胶原为Ⅰ型所代替。

修复

组织发生炎症时，常有细胞坏死，炎区局部依赖中性粒细胞、吞噬细胞和各种炎症介质、水解酶清除炎区的渗出物或坏死组织，另一方面，由新生的细胞或结缔组织修复已损坏的组织，使伤口愈合，由肉芽组织或结缔组织代替原有的特异组织，称为修复。

修复的机制包括上皮细胞增生、被覆创面、上皮下炎症细胞的聚集、成纤维细胞增生并迁移至伤口和分泌多种基质成分等。上皮、内皮细胞及成纤维细胞接受一系列细胞因子的调控，以完成修复过程，它们包括

细胞－基质相互作用，细胞－细胞相互作用以及生长因子的参与。

细胞－基质相互作用　伤口周围的细胞增生不仅受细胞信息所影响，还受细胞间质的影响，后者由胶原、糖胺聚糖、蛋白聚糖以及糖蛋白组成。其中以高分子量的纤连蛋白(fibronectin,FN)尤为重要。FN出现于许多细胞的表面、基底膜以及细胞周围基质中。由成纤维细胞、内皮细胞、单核细胞分泌，血浆中也含FN(血源性)。在创伤愈合早期，血浆FN覆盖于纤维蛋白的表面，FN具有高度的粘着力，有利于上皮细胞、炎症细胞沿纤维蛋白网架移入，又因FN有强大的化学趋化作用，因此，它还积极地参与炎症细胞的浸润过程。实验证明，FN还能促进内皮细胞的移入和毛细血管的形成过程，FN刺激单核细胞释放成纤维细胞生长因子(FGF)，成纤维细胞移入伤口时也分泌大量FN，此外，FN和蛋白聚糖一起沉着于伤口肉芽组织中。所有这些均表明，纤连蛋白在肉芽组织机化过程中起着重要的作用。当愈合开始时，FN和Ⅲ型胶原合成下降，成纤维细胞转而分泌Ⅰ型胶原。

细胞－细胞相互作用　创伤局部上皮细胞的重新被覆始于伤后24h，缺损在48h内被填充，一般认为增生细胞在相互接触时，增生过程(核分裂)即被细胞释放的信息所抑制，即所谓接触抑制。在细胞培养中，正常细胞增殖到一定程度即发生密度依赖性抑制，使细胞停止分裂。

生长因子　许多生长因子与细胞增生、创伤愈合、动脉硬化斑块形成以及肿瘤发生有关，已知表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、巨噬细胞源性生长因子(MDGF)、血小板源性生长因子(PDGF)以及成纤维细胞生成因子(FGF)等都属于多肽类。在细胞培养中，各种生长因子能促使多种细胞核分裂、增殖，EGF使成纤维细胞、胶质细胞、肾细胞增生，PDGF使成纤维细胞、平滑肌细胞增生，在上述细胞表面均有相应的受体。PDGF还对白细胞及成纤维细胞具有趋化性，巨噬细胞被激活后释放MDGF，既刺激血管新生又能使成纤维细胞增生。

纤维化

纤维化(fibrosis)是指器官或组织内纤维组织增生，使其与实质的比例增加，或某种正常组织结构或异常病变被纤维组织所代替的病理过程。它既是某种损伤因子作用破坏正常组织结构所引起的一种后果，也可以是机体对损伤因子作用所产生的一种防御性反应。

纤维化通常发生于下列两种情况：一是正常器官或组织的实质(或主质)细胞在发生萎缩或不可逆性损伤(坏死)以后，因间质增生或实质不能得到完全性修复而被结缔组织所代替时，如肝纤维化、心肌纤维化、肾间质纤维化和肺纤维化等；二是机体对某些局部病变，如肉芽肿、血栓、脓肿、异物沉积、虫卵、肿瘤等所发生的一种修复性反应，如肉芽肿纤维化、血栓机化、脓肿的制脓膜形成、虫卵结节的纤维钙化、肿瘤的包膜形成等。器官或组织的纤维化在形态上主要表现为以胶原纤维增多为主要特征的病理过程，然而不同器官或组织的纤维化，其胶原的类型则有所不同，一些器官或组织的纤维化是以Ⅰ、Ⅲ型胶原(又称间质型胶原)为主要成分，如肝、肺、心肌和肾间质的纤维化，而另一些组织的纤维化是以Ⅳ、Ⅴ型胶原(又称基膜型胶原)为主要成分，如肾小球纤维化、肺泡壁纤维化等。除此之外，纤维化病灶中常伴有其他细胞外基质蛋白(如纤连蛋白、层粘连蛋白和糖胺聚糖等)成分增多。纤维化的发生是位于各脏器间质细胞群，如肝贮脂细胞、肾小球系膜细胞、肺成纤维细胞等发生增生和细胞外基质蛋白合成、分泌增加所致，但同时也是正常组织内某些细胞外基质蛋白降解酶(如胶原酶、中性蛋白酶、中性丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶B等)活性受到抑制的结果。近年来对纤维化的发生机制进行了大量研究，结果表明许多细胞因子(或生长因子)及其受体(参见“生长因子”条)以及细胞外基质受体，又称整联蛋白等均参与这一过程。纤维化病灶最终常发生透明(玻璃样)变性(参见“变性”条)。

器官或组织的纤维化对机体造成的后果，因其发生部位、范围的不同而有极大差异，如肺内原发结核病灶的少量纤维化或钙化常是病变趋向静止或愈合的标志，对机体无明显影响，而因血吸虫虫卵所致的肝纤维化、肾小球肾炎引起大量肾小球纤维化等常对机体造成严重后果。

硬化

硬化(sclerosis)是指器官或组织因弥漫性病变而发生纤维化，引起脏器或组织质地变硬，它常是疾病发展的晚期改变，有时也可指某种正常组织结构的纤维化，如动脉硬化、肾小球硬化等，它是许多病理过程的最终结局。

引起硬化因素甚多，包括广泛而反覆的实质细胞损伤、慢性炎症、长期淤血、代谢障碍等。例如：①在广泛或反覆肝细胞损伤的基础上可发生肝细胞变性坏死、纤维组织增生和肝细胞结节的再生，从而导致肝脏变形、质地变硬而形成肝硬化。②弥漫性硬化性肾小球肾炎是各种肾小球发展到晚期的结果，其中大量肾小球毁损、纤维化、玻璃样变，以致原始病变类型已不能辨认；相应的肾小管因缺血坏死并为纤维组织代替而消失；间质结缔组织明显增生，病变的肾脏萎缩，质地变硬，表面呈颗粒状即固缩肾。③慢性淤血所致的

硬化，以长期右心衰竭所致的慢性肝淤血及淤血性（心源性）肝硬化和长期左心衰竭所致的慢性肺褐色硬变最有代表性。④代谢障碍所致的硬化，最突出的是血中胆固醇在大、中型动脉内膜中的沉积，引起管壁纤维组织增生导致的动脉粥样硬化。此外，胶原代谢障碍中合成和降解平衡失调，以致大量胶原沉积在皮肤、消化道、心、肺等处，引起广泛的硬化称为硬皮病或进行性系统性硬化。病变中除了胶原成分增多之外，其他胶原类型也有所改变，正常皮肤的胶原以Ⅰ型占多数，Ⅲ型占10%，而硬皮病患者的皮肤中Ⅰ型胶原明显减少。组织或器官发生硬化后，功能明显降低，并难以恢复正常。

纤维化和硬化的器官或组织中，胶原多由活化的成纤维细胞合成的常称细胞性硬化，有时也可来自网状纤维凝聚而转化为胶原纤维，称为网状纤维胶原化，也称非细胞性硬化。

机化

机化（organization）是指机体在疾病过程中所形成的较大坏死灶、纤维素性渗出物、组织内出血灶、血管内血栓及其栓子，代谢产物等无生机物质被新生的肉芽组织代替而形成疤痕的过程，它是机体修复反应形式的一种。

机化对机体的意义及其后果与其引起的原因及其部位密切有关，例如，心肌梗死后的机化可使心肌壁结构的完整性得以保持，但往往伴有心脏收缩功能的降低；心瓣膜炎形成的赘生物发生机化时，常可导致瓣膜增厚、粘连和变形，引起瓣膜口狭窄或关闭不全，严重影响瓣膜的正常功能而导致心功能不全；浆膜面纤维素性渗出的机化，不仅使浆膜增厚，而且常引起浆膜面粘连，如心包粘连、胸膜粘连、脑膜粘连等，也常给患者带来不良后果；然而血栓及栓子的机化不仅使它们固定于血管壁上，免于发生脱落和栓塞现象，而且还能使阻塞的血管获得某种程度的再通。

肺泡内纤维素性渗出物发生机化后，可形成褐红色、质地如肉的组织，称为肉质化。这种变化常见于大叶性肺炎，随着抗生素的应用，其发生率似有增加的趋势，这可能与抗生素减轻炎性反应，使纤溶酶产生不足有关。大面积肺组织的肉质化，可影响肺的呼吸功能。

包裹

组织内巨大的坏死灶、化脓灶、血凝块等不能完全被机化或异物不能被清除时，则由周围新生肉芽组织形成纤维组织将它们包围，使之与健康组织隔离，这一过程称为包裹（encapsulation）。被包裹的坏死物质可逐渐变干燥并有钙盐沉着，也可液化而形成囊腔。如肺结核病的干酪样坏死灶可发生包裹和钙盐沉着，使之病灶静止；如坏死灶发生液化则可通过支气管排出而形成空洞。组织内异物（如弹片、玻璃碎片、木刺、死亡的寄生虫及虫卵、手术缝线、注入的油剂等）除可引起纤维包裹外，有时尚可有异物巨细胞或异物性肉芽肿形成，以吞噬和清除异物。

囊肿

囊肿（cyst）泛指囊性肿物，常由囊壁和囊内容物（液体、气体、虫体或其他成分）两部分构成，前者主要为肉芽组织或纤维组织，内壁可衬有扁平、立方、柱状或复层上皮。囊肿大小不等，小者仅可在光镜下发现，大者可重达数十千克（kg）。囊肿可为单房性，也可为多房性。

囊肿种类繁多，根据其发生原因，常有下列几类：

（1）炎性囊肿：多因组织内发生较大范围的坏死，经崩解液化后而又不能被吸收，或同时伴有渗出液或血液成分的积聚所致。囊壁为纤维组织，一般无上皮覆盖，常见者如脑囊肿、胰腺假性囊肿和某些肠系膜囊肿等。

（2）潴留囊肿：多见于含有腺管状结构的器官和组织，常是炎症后管腔阻塞，上皮的分泌物积聚于被阻塞的管腔内，引起管腔高度扩张而成囊肿，如涎腺导管的粘液囊肿、阑尾的粘液囊肿、输卵管积水、皮脂腺囊肿等，此类囊肿腔内往往含有粘液或清液，囊壁上皮往往呈扁平状，甚至萎缩消失。

（3）先天性囊肿：常因先天发育异常所致，如多囊肾、多囊肝、腮腺囊肿、支气管囊肿、肺先天性囊性腺瘤样畸形等。

（4）寄生虫性囊肿：如猪囊虫病、包虫病等。

（5）肿瘤性囊肿：即肿瘤呈囊性，如卵巢囊腺瘤、皮样囊肿、囊性畸胎瘤、甲状腺或胰腺乳头状囊腺瘤等；也可为恶性，如卵巢或涎腺囊腺癌、甲状腺或胰腺乳头状囊腺癌。此外，动脉瘤样骨囊肿、孤立性骨囊肿则属于骨肿瘤样增生性病变。

溃疡

溃疡（ulcer）是指发生于组织或器官尤多见于腔道器官表面的局限性组织缺损，大多由炎性坏死组织崩解脱落所致。溃疡好发的部位有口腔粘膜、消化道（胃、十二指肠、回肠末端、结肠和直肠、肛门等）、呼吸道（气管、支气管）、泌尿生殖道（膀胱、尿道、阴茎、外阴、宫颈等）、皮肤、角膜、粥样斑块的动脉内膜等。溃疡形成的原因甚多，如理化因素、生物性因素、局部血循环障碍、物质代谢障碍、神经营养障碍以及免疫损伤

等。其原发病变的性质可有多种，如组织和细胞的理化因素的直接损伤、感染、梗死、炎症和恶性肿瘤等。溃疡的形态结构与病因、发生部位、病变性质、病程等多种因素有关，急性溃疡一般小而浅，边缘组织有出血、坏死，底部有不同程度出血和炎症细胞浸润，如病因去除，大多能治愈或不留疤痕；慢性溃疡则面积大而深，边缘有不同程度的炎症和增生，底部覆有炎性渗出物或坏死组织，其深层有新鲜肉芽组织和疤痕形成，病程缓慢，且难以愈合。

瘘管

瘘管(fistula)为体表（如皮肤）与空腔器官（如肠）之间，或空腔器官与空腔器官之间的病理性通道，具有两个以上的开口。瘘管形成与炎症和恶性肿瘤的破坏有关，少数也可由先天畸形所致，原因有①炎症性瘘管：颇为常见，特别是脓肿、脓性渗出物可通过皮肤瘘管向外或通过内在瘘管向空腔器官内排出。瘘管内层由新生的富于血管的肉芽组织构成，而外层由成熟的结缔组织构成。肛管周围脓肿的发展可分别向肛周皮肤和肛管或直肠穿破形成肛瘘。②恶性肿瘤浸润破坏：也是瘘管形成的另一原因，如食管癌浸润破坏邻近的气管或支气管形成气管－食管瘘或支气管－食管瘘；又如膀胱阴道瘘可由宫颈癌或女性膀胱癌浸润破坏所致。③先天性发育畸形：有时也是瘘管形成的原因，如先天性膀胱－阴道瘘。瘘管具有三个以上的开口或分枝者为复杂性瘘管，常见于复杂性肛瘘。

窦道

深部组织的化脓性或结核性炎等病变的发展和扩大，并穿通至皮肤或粘膜表面，形成有一开口的盲管，称为窦道(sinus)。脓液或结核性坏死物质等可从窦道排出，如化脓性骨髓炎，病变从深部累及皮肤，形成化脓性窦道，脓液及死骨等可从窦道排出。骨关节结核、坏死组织从深部向体表排出，形成结核性窦道。窦道壁由炎性或结核性肉芽组织构成。肛管周围组织的脓肿可向邻近的皮肤穿破形成肛门窦道。此外，窦道也可以是先天性畸形的一种表现，如颈前腮裂封闭缺如或不全形成腮裂窦道。

肉芽组织

肉芽组织(granulation tissue)是一种富有毛细血管和成纤维细胞，并伴有不同程度炎细胞浸润的新生组织。在开放性创伤的表面，该组织肉眼呈红色、湿润、柔软、颗粒状，形似鲜嫩的肉芽而得名。在创伤愈合过程中，肉芽组织填充着伤口的缺损，使创面得以修复，因而它是创伤愈合的物质基础。

肉芽组织形成过程　肉芽组织在创伤第3日左右开始形成，早期新生的毛细血管内皮细胞，从原有的毛细血管以发芽方式向外生长，最初呈实心的细胞条索，继之出现管腔并开始有血液流通。新生的毛细血管由伤口底部自下而上与创面垂直生长，在伤口的表面处，互相吻合形成弓形突起。此类新生的毛细血管通透性高，血管内的液体蛋白和白细胞易进入血管外间隙，它们不仅有助于清除病原和清理创面，又有利于成纤维细胞生长，形成胶原纤维和酸性粘多糖，促使伤口愈合。由于肉芽组织血管丰富，所以呈鲜红、湿润、触之易出血，其中无神经长入，故无痛觉。由于伤口的感染和坏死物质的存在，肉芽组织中有不等数量的炎细胞浸润，其中中性粒细胞多分布于表浅部位，而淋巴细胞、单核细胞和浆细胞等则多位于深部。炎症细胞的浸润使肉芽组织具有较强的抗感染能力。

随着修复过程的进展，肉芽组织逐渐成熟。成熟的过程一般也是自下而上地推进，此时，细胞间液体成分逐渐减少，网状纤维和胶原纤维逐渐增多，网状纤维胶原化，胶原纤维变粗。具体进程表现为：①毛细血管减少，其中有的退化消失，有的则转化为小动脉或小静脉。②成纤维细胞转化为纤维细胞，形成较多的胶原纤维、透明质酸和硫酸软骨素等基质。③炎症细胞减少，此时肉芽组织逐渐成为血管减少，由胶原纤维组成的灰白色坚韧的疤痕。疤痕中胶原纤维可发生透明变性，有的还发生收缩，严重者可引起器官或组织的变形和功能障碍，如肢体挛缩等。

影响肉芽组织生长因素　影响因素甚多，其中老年、贫血、营养不良、局部供血不良等因素，可使肉芽组织生长缓慢，长久不能将创口填平，即弛缓性肉芽组织；而异物或严重感染常引起肉芽组织生长过多、高出创面，因淤血水肿明显，故呈紫绀或苍白色，表面颗粒不明显，即为水肿性肉芽组织。

肉芽组织的作用　肉芽组织在伤口愈合上有重要作用，包括：①抗感染及保护创面。②机化血凝块、坏死组织及其他异物。③填补伤口及其他缺损。除创伤愈合之外，体内任何炎性病灶纤维素性渗出物、血栓、梗死及其他坏死组织、死亡的寄生虫卵，较大的异物（如手术缝线等）的近旁常可见肉芽组织增生，并逐渐替代上述各病变，最后形成疤痕组织，这一过程称为机化。如上述各病变不能完全被机化，肉芽组织在病灶周围形成纤维包膜，与正常组织相隔离，即发生包裹，这是一种不完全性的机化。肉芽组织是机体对各种组织损害或破坏的一个最基本的防御修复反应。但肉芽组织老化后形成的疤痕，在一定情况下（如过多或发生在重要的部位等）可给局部器官和组织造成严重的功能障碍。

疤痕

疤痕(scar)是指在组织修复过程中,肉芽组织的逐渐成熟,表现为成纤维细胞和肌纤维母细胞逐渐减少,胶原纤维形成增加,新生毛细血管陆续闭塞消失,最后变成缺乏血管的纤维结缔组织。疤痕外观呈苍白坚实质硬,其中的胶原纤维常发生玻璃样变性。陈旧的疤痕体积缩小,质变软,此因疤痕中的胶原纤维经胶原酶作用,逐渐被分解吸收所致。研究证明,伤口处的上皮细胞和间叶组织可产生胶原酶。伤口疤痕的强度不仅取决于胶原的含量,还与其类型以及排列、交联的程度有关。正常人的皮肤中80%—85%为Ⅰ型胶原,而早期伤口中Ⅲ型胶原居多,以后Ⅰ型胶原逐渐增多,并接近正常成人皮肤的水平,伤口的强度也逐渐增高,约经3个月左右可到达顶点,其强度达正常皮肤的70%—90%。

异常的疤痕形成表现为疤痕形成不足或过多,前者是指疤痕中胶原量的不足和胶原类型的比例失调,以致疤痕薄弱,在内压升高时可膨出(如腹壁手术疝);后者有两种类型即肥大型和疤痕疙瘩,两者均为疤痕组织形成过多所致。肥大疤痕与伤口的大小形态一致,突出于表面,经1年或数年后,可消退或保持稳定。疤痕疙瘩明显地突出于伤口表面,外形与伤口不一致,常伸延到伤口周围组织,以致形态呈不规则状,表面光滑发亮,呈红色,质地坚韧,一般不能自行消退,上述两种过度生长的疤痕多见于儿童或年青人。在组织学变化上,两种疤痕基本相似,均表现为胶原纤维宽大而不规则,呈嗜酸性,玻璃样变,排列紊乱,呈旋涡状或结节状,其中成纤维细胞和毛细血管均较正常疤痕组织为多,生化检测证实,此类疤痕中Ⅲ型胶原、蛋白多糖含量较高,提示疤痕形成过程中存在胶原成熟障碍。生物合成测定证实,胶原形成的速度较正常疤痕快2倍,脯氨酸羟化酶含量明显为高,但胶原酶活性正常。扫描电镜观察发现,在正常疤痕中胶原纤维的方向开始与伤口平行,以后则呈垂直状,而在疤痕疙瘩中胶原的方向往往紊乱。

炎症

炎症(inflammation)是机体对各种损害因素作用所发生的一种反应,局部常以血管、神经、体液和细胞反应为共同特征,其意义在于减轻和清除损伤因子的有害作用,并为组织修复奠定基础,是机体以防御为主的反应。炎症反应强烈或范围较广时,可通过神经、体液机制引起全身性反应。局部常见红、肿、热、痛和功能障碍等症状,全身可出现白细胞增多和体温升高等现象。炎症反应是一切生物体普遍具有的一种生物学现象,并在种系进化和个体发育过程中不断完善。它又是许多疾病如疖、肺炎、阑尾炎、肝炎、结核病等其他传染病的基本病理过程。引起炎症的原因很多,包括内源性和外源性,非生物性和生物性。由生物病原体引起的炎症又称感染。由于病原体能生长繁殖或产生毒素,使炎症在体内蔓延扩散,引起全身性反应。炎症也可由免疫反应引起。炎症可分为急性和慢性两类,急性炎症是机体对致炎因子的即刻和早期反应,病程短、持续数小时或数日,持续4—6周以上的为慢性炎症。区别急、慢性炎症不能单纯以时间来划分,应以炎区的病变形态为主要依据。

急性炎症 以血管变化和渗出性改变为特征。

血流变化——炎性充血 包括微循环中血管舒缩和血流速度及血量变化。首先表现为细动脉瞬息痉挛扩张及随后的静脉端毛细血管及小静脉扩张,主要是神经因素通过轴突反射和血管运动神经兴奋引起血管扩张,为时短暂。炎区中的化学物质如组胺、5-羟色胺,激肽和补体片段等均有强烈的扩血管作用,其酸性代谢产物堆积致H^+浓度升高也有扩血管作用。上述体液因素对炎性充血的发生和持续更为重要。

血管通透性变化——炎性渗出 炎症时血管壁通透性增高,血浆成分和白细胞通过细静脉及毛细血管壁进入组织(渗出)。是急性炎症的主要表现。

(1) 液体渗出:液体渗出到组织间隙可引起炎性水肿、渗出到浆膜腔引起体腔积液,渗出的液体为渗出液。其成分取决于血管壁损伤程度,轻度损伤时,主要为电解质和分子量小的白蛋白,严重时,球蛋白及纤维蛋白原也能渗出。渗出液能稀释毒素和有害物质,其中的抗体、补体有利于消灭病原微生物,纤维蛋白可阻止病原菌扩散,使病灶局限化,有利于白细胞发挥吞噬作用。渗出液过多可造成不良后果,如心包腔和胸腔积液过多,可压迫心、肺影响其功能。含大量纤维蛋白的渗出液不易被溶解吸收,则通过机化引起脏器间如心包、胸膜、肠粘连等后果。

(2) 细胞渗出:白细胞由血管内渗到组织间隙称为炎症细胞浸润,游出的白细胞统称炎症细胞。炎性浸润包括白细胞靠边、游出、趋化和吞噬四个过程。①靠边和附壁:炎区内血流缓慢或发生淤滞时,血流的轴流变宽,白细胞被排挤至血流边缘,向管壁靠拢、附壁,其机制是多方面的:炎症时白细胞或内皮细胞表面电荷改变,两者由相互排斥转为吸引;炎区某些化学物质如白三烯B4,C5a能吸引白细胞粘着于内皮细胞;Ca^{2+}、Mg^{2+}的存在在白细胞与内皮细胞负电荷之间起桥联作用,用EDTA螯合Ca^{2+}可抑制白细胞附壁。②游出与趋化:白细胞藉其自身阿米巴式运动,经内皮细胞连接处穿过基底膜达血管外组织。炎症最早出现于炎区是中性粒细胞,并以15—20μm/min速度在组织间隙内游走向炎区集中,其半衰期短,仅24—48h。单核

细胞的游出晚于中性粒细胞，其寿命可长达数周至数月。48h后，炎区的中性粒细胞为单核巨噬细胞取代。白细胞游出及在组织内游走具有定向性，受某些化学物质的影响(趋化性或趋化作用)，具有吸引白细胞作用的物质称阳性趋化物或趋化因子，后者可以是内源性的如补体成分，也可是外源性的如细菌产物，其中C5a、白三烯B4、金黄色葡萄球菌及大肠杆菌产物对中性粒细胞及单核巨噬细胞均具有阳性趋化作用，而中性粒细胞颗粒成分(阳离子蛋白)、淋巴因子及纤连蛋白(FN)片段对单核巨噬细胞也具有趋化作用，故炎区中中性粒细胞的游出对继发的单核巨噬细胞的游出集聚起重要作用。过敏反应(Ⅰ型)的炎区有较多嗜酸粒细胞，是由肥大细胞释放的嗜酸粒细胞趋化因子(ECF-A)和前列腺素D所致。趋化作用的机制有：趋化因子与白细胞膜相应的受体结合后，激活膜上磷脂酶C(通过G蛋白)，使磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP_2)水解为1,4,5-三磷酸肌醇(IP_3)及甘油二酯(DG)，后两者可促使细胞内质网释放Ca^{2+}，加上此时细胞外Ca^{2+}流入增加，细胞液内Ca^{2+}的增加启动胞质内肌动蛋白及微丝收缩；在强趋化因子及吞噬过程中，DG(通过蛋白激酶C被激活)参与白细胞的激活、脱粒及分泌过程，具有强烈的趋化作用。③吞噬：包括吞噬细胞对异物、颗粒的附着识别、包围吞入和杀灭等步骤：吞噬细胞本身能接触细菌、异物，来自血清的IgG、C3等，可包被于细菌表面(起调理素化作用)，吞噬细胞通过其表面的IgG的Fc段及C3受体与之接触附着，增强吞噬细胞识别及捕捉能力。吞噬细胞与细菌等异物接触后，相应部位内陷成袋状包围异物，异物被摄入胞质形成吞噬体并与溶酶体融合，溶酶体经脱颗粒将各种酶类注入吞噬体内，发挥杀菌、降解作用。被吞噬的细菌多能被杀灭降解，但结核、麻风杆菌不仅不被杀灭且能在吞噬细胞内生长繁殖，随细胞游走在体内播散。细胞内的杀菌机制有需氧及不需氧两类。需氧机制：当细菌与吞噬细胞接触，立刻激活膜上的还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶，使后者氧化为$NADP^+$，并使O_2还原为超氧离子O_2^-，O_2^-在吞噬体的超氧化物歧化酶(SOD)作用下形成H_2O_2，H_2O_2在髓过氧化酶的存在下，与卤素离子(Cl^-，I^-)结合，形成有强杀菌作用的次氯酸、H_2O_2-卤素-髓过氧化酶系统是中性粒细胞内主要灭菌系统；不需氧机制，包括富于精氨酸的阳离子蛋白酶、溶菌酶、弹性蛋白酶以及乳铁蛋白等。由于葡萄糖酵解增强，乳酸堆积，吞噬体内的酸性环境(pH4.0—5.0)也有助于灭菌。一般认为溶酶体酶对已被杀灭的菌体的消化降解作用较直接杀菌更为重要。

炎症反应中除早期有神经介质介导作用外，化学介质的作用非常重要，在炎症局部反应的各阶段都与化学介质密切相关，炎症中化学介质称为炎症介质。其生物活性作用强、种类多、相互间有一定联系，有的能激活或放大另一介质的作用或起灭活作用。

慢性炎症　慢性炎症时，致炎刺激常持续存在达数周或数月，病灶内以单核性细胞浸润为主，包括：巨噬细胞、淋巴细胞或浆细胞以及成纤维细胞增生，血管改变及渗出改变轻微。慢性炎症可由急性炎症演变而来，有些则起病时即为慢性炎症，其发生与致炎因子及机体迟发性变态反应有关，此时微生物的毒性往往较低，常见于以下情况：①微生物持续感染，如由结核杆菌、梅毒螺旋体、真菌等引起的迟发性变态反应，局部常形成感染性肉芽肿。②长期接触难以降解的无机物，如由于吸入SiO_2引起的肺慢性炎症反应。③自身免疫性疾病中，自身抗原作为永久性免疫原引起慢性炎症，如红斑性狼疮等。慢性炎症灶内除单核性细胞浸润外，受致炎因子和组织崩解产物刺激而发生的增生性变化包括组织细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞及上皮细胞等。

慢性炎症细胞主要是巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞以及成纤维细胞。炎区的巨噬细胞可被多种因子激活，如淋巴因子、细菌毒素、纤维联结蛋白等。激活状态的单核巨噬细胞表现为溶酶体活性增高，代谢活跃，吞噬功能及杀菌能力增强，能分泌多达50余种生物活性物质，与炎症关系密切的有：①酶类，包括中性蛋白酶和酸性蛋白酶、弹性蛋白酶和胶原酶以及纤溶酶原激活物，使纤溶酶生成，从而启动激肽系统。②血浆蛋白，包括补体及凝血物质，如凝血因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ。③氧自由基。④脂性介质，如花生四烯酸代谢产物。⑤调节其他细胞增生和功能的因子，如干扰素、成纤维细胞生长因子、内皮细胞和原始骨髓细胞的生长因子，白介素-1等。当巨噬细胞被过分激活，如见于自身免疫性疾病中，分泌的生物活性物质同样引起组织损伤。慢性炎症时，受淋巴因子的影响，使血液单核细胞移入组织，不断集聚取代中性粒细胞，巨噬细胞分裂能力较弱，但能相互融合形成多核巨细胞。淋巴细胞在细胞和体液免疫中的作用已经明确，它们大量出现于某些抗原如分枝杆菌引起的迟发性变态反应中，在梅毒螺旋体引起的病变中，则有大量分泌抗体的浆细胞。非免疫性损伤，如异物引起的慢性炎症中，也能见到淋巴细胞，可能在所有炎症中，随着组织的损伤，都有细胞性抗原释放的缘故。嗜酸粒细胞在寄生虫性、变态反应性炎症中出现较多，也见于亚急性炎症，后者病程介于急性和慢性炎症之间。

由于病原体特性和机体反应性的差异，炎性病灶损伤程度及渗出成分不同，使炎症发展为不同的病理形态类型，详见“化脓性炎”、“纤维素性炎”、“增生性炎”等条。

炎症的经过与转归　有痊愈、迁延不愈、蔓延和扩散，它们与病原因子的致病性及强度、机体的免疫状态、病变的部位和范围、是否得到及时和适当的治疗等

因素有关。急性炎症时,防御作用较明显,病变痊愈的可能性大;慢性炎症则相反,许多疾病中的慢性炎症常引起组织进一步损伤,因此,在治疗过程中需有针对性。

炎症介质

炎症介质(inflammatory mediators)是指一组参与炎症反应,并具有致炎作用的生物活性物质。它们的种类繁多,来源不同。按作用机制不同,炎症介质可分为血管通透性介质,白细胞趋化性介质和组织损伤性介质三类。按其来源不同炎症介质可分为二大类,是常用的分类:①血浆源性:即血浆内凝血、纤溶、激肽和补体系统的活性产物,即血浆蛋白质、纤维蛋白降解产物、激肽和补体等。②组织源性:主要由受炎性刺激或损伤细胞释放,包括组胺、花生四烯酸代谢产物、溶酶体成分和淋巴因子等。它们在炎症的发生发展过程中起重要作用。

血管活性胺类 对血管有舒缩作用的胺类物质,称为血管活性胺,主要有组胺和5-羟色胺。

组胺 在体内分布广泛,主要贮存于组织中的肥大细胞、血液中的嗜碱粒细胞和血小板颗粒内。肺、胃、肠道和皮肤组织因含较多肥大细胞,这些组织的组胺含量较高。在受到炎性刺激时,肥大细胞和嗜碱粒细胞便脱颗粒,颗粒内组胺被细胞外阴离子替代而自颗粒内排出。组胺的致炎作用有:①微血管舒张:包括微动脉、毛细血管前括约肌和微静脉,尤以微动脉舒张作用为最显著,严重时可造成全身血压下降。然而,因肺组织所含组胺受体的不同,肺内微动脉和微静脉却发生收缩,后者收缩更显著,可导致肺动脉高压。②微血管通透性增高:这是由于毛细血管和微静脉内皮细胞收缩,使紧密连接部扩大所致,血浆内大分子物质可从血管逸出,造成水肿。③非血管平滑肌收缩:见于支气管、小肠和子宫的平滑肌。④腺体分泌增加:如胃、唾液腺、胰、肠以及支气管腺体分泌的增加。

组胺的上述作用系通过作用于靶细胞膜上的组胺受体而完成。已知组胺受体有组胺受体1(H_1受体)和组胺受体2(H_2受体)两种。组胺作用于H_1受体后,细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)增多,表现为支气管、肠道平滑肌收缩和微血管通透性增高,这些作用可被H_1受体阻断剂苯海拉明所阻断。组胺作用于H_2受体后,细胞内环磷酸腺苷(cAMP)增多,表现为血管舒张,胃液分泌增多,子宫平滑肌松弛和白细胞活动受抑制,这些作用可被H_2受体阻断剂西咪替丁(甲氰咪胍)所阻断。高浓度(10^{-6}—10^{-4}mol/L)组胺可通过对H_2受体作用,可抑制中性粒细胞的趋化性、吞噬作用和溶酶体酶释放,以及抑制T细胞产生淋巴因子和B细胞产生抗体,从而间接地抑制炎症反应。由此可知,组胺是一种炎症调节介质。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT) 主要由血小板释放,能引起小血管收缩和微血管通透性增高。5-HT在浓度很低(10^{-9}g/ml)时即有致痛作用。在炎症反应中,与血管活性胺一起释放的还有嗜酸粒细胞趋化因子(ECF-A)和血小板激活因子(PAF)。前者是一种酸性肽,能吸引嗜酸粒细胞在炎症局部聚集,并能吞噬细菌和免疫复合物;后者是一种磷脂,能使血小板聚集在血管内皮上,并释放血管活性胺等。

激肽 与炎症有关的激肽主要有三种:缓激肽(bradykinin,9肽)、胰激肽(kallidin,10肽)和甲硫氨酰赖氨酰激肽(11肽)。它们以无活性的激肽原形存在于血液中。炎症时,血浆凝血和纤溶系统相继被激活,产生的活性凝血因子Ⅻ(Ⅻa)和因子Ⅻ片段(Ⅻf)以及纤溶酶,都具有催化激肽释放酶原(又称Fletcher因子)转变为激肽释放酶的作用。血浆激肽释放酶能使血浆中高分子量激肽原(HMW-K)又称Fitzgerald因子,Fletcher因子和Fitzgerald因子都是活化因子Ⅻ的辅因子,参与凝血系统激活。在炎症反应中,受损伤组织细胞释放组织蛋白酶,使粒细胞等释放激肽释放酶原并转变成激肽释放酶,后者作用于血浆中低分子量激肽原(LMW-K),从而生成胰激肽。上述三种激肽的生物活性作用基本相同,它们对血管的作用,随激肽分子量加大而增强,对平滑肌则随激肽分子量的增大而减弱,其中缓激肽的致炎作用最强,其主要作用有:①舒张小血管:以微静脉舒张最明显,其次是毛细血管前括约肌和微动脉,其作用比组胺大15倍。②增高微血管通透性:它使血管内皮细胞的微丝收缩,细胞发生皱缩、细胞间的紧密联接部扩大。③收缩非血管平滑肌:如支气管、胃肠和子宫平滑肌,引起哮喘、腹泻和腹痛等症状。④致痛:低浓度(10^{-7}—10^{-8}g/ml)能刺激感觉神经末梢引起疼痛。

补体 在正常情况下,血浆中补体除个别成分外,绝大部分呈无活性状态。许多致炎因素如细菌多糖、病毒、抗体抗原复合物等都能激活补体系统,由此生成以下活性产物:①C2b:具有激肽样作用,又称补体激肽。②C3b:一方面它与免疫复合物结合,另一方面与吞噬细胞上的C3b受体相结合,形成较大的聚合物,使之易被吞噬细胞吞噬。若免疫复合物经C3b粘附于血小板上,则能激活血小板释放组胺等,促进炎症反应。③C3a和C5a:又称过敏毒素,两者均能使肥大细胞和嗜碱粒细胞释放组胺,引起血管通透性增高和平滑肌收缩,还能吸引粒细胞和单核细胞。④$C\overline{567}$:为炎症细胞趋化因子,能吸引中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞游走并聚集于炎症部位,同时还能促进粒细胞释放溶酶体酶,并与C8和C9共同形成$C\overline{5-9}$,使靶细胞溶解破坏。⑤$C\overline{5-9}$:能破坏靶细胞膜的双脂层,使细胞膜穿孔,胞质内含物外流,同时细胞外水分进入细胞

内，导致细胞肿胀和破裂。

花生四烯酸代谢产物　花生四烯酸是细胞膜上的磷脂成分。炎症时，致炎刺激物首先激活细胞膜上的磷脂酶 A_2，在此酶的催化下，使花生四烯酸从细胞膜磷脂中释放出来，花生四烯酸通过二种不同的酶促反应，分别产生二类性质不同的活性物质，一类经环加氧酶途径产生前列腺素，另一类经脂加氧酶途径产生白三烯。

前列腺素(prostaglandin，PG)　花生四烯酸在环加氧酶作用下首先生成 PGG_2，PGG_2 再经谷胱甘肽还原酶作用，还原为 PGH_2、PGG_2 和 PGH_2 都为环内过氧化物，都有收缩血管和聚集血小板的作用。PGH_2 在异构酶或还原酶作用下，分别形成 PGD_2、PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$，PGH_2 在血管内皮细胞 PGI_2 合成酶作用下，形成 PGI_2(前列环素)，后者能强烈舒张血管和抑制血小板聚集。PGH_2 还能在血小板血栓素合成酶作用下生成血栓素 $A_2(TxA_2)$，它是目前已知作用较强的收缩血管和聚集血小板的物质，经非酶促反应迅速分解为稳定的 TxB_2。PGI_2 与 TxA_2 的作用正相反，互相拮抗，一般认为炎症过程中，出现血栓形成(thrombosis)与两者作用失衡有关，即 TxA_2/PGI_2 中，TxA_2 作用占优势所致。各种炎症细胞特别是中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞都能产生 PG。其中与炎症有关的主要是 PGE_2 及 PGI_2，它们的致炎作用有：①舒张小血管：PGE_2 能舒张微动脉、增加微循环的血流量，其作用较组胺持久。它直接作用于血管壁的 PG 受体，激活细胞膜上的腺苷酸环化酶，使血管平滑肌细胞内 cAMP 增加，微动脉发生舒张。PGE 还能抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素及阻断血管对 α－肾上腺能递质的反应，引起血管舒张。PGI_2 舒血管作用约比 PGE 强 5 倍。②增高血管通透性：其作用时间较组胺或激肽为持久。③致痛作用：低浓度 PGE 能降低痛觉感受器的致痛阈值，高浓度 PGE 则直接刺激痛觉感受器而致痛。PGI_2 的致痛作用较 PGE 强，且发生快。④趋化作用：对中性粒细胞有较弱的趋化作用。⑤发热：PGE 是一种发热介质，内源性致热原作用于下丘脑释放 PGE，再作用于前视丘的体温调节中枢而产生发热反应。不同浓度的 PGE 在炎症反应中的作用不同，低浓度(5×10^{-3}mol/L)PGE 可使细胞内 cAMP 水平下降，而具有促炎作用；高浓度[$5\times(10^{-4}—10^{-5})$mol/L]PGE 则通过使细胞内 cAMP 水平升高而具有抑制炎症作用，抑制肥大细胞脱颗粒和吞噬细胞释放溶酶体酶等。不同的 PG 在炎症中的作用也各异，如 PGF 的作用与 PGE 相反，能使血管收缩和血管通透性降低，具有抑炎作用，因此 PG 也是炎症调节介质。

羟花生四烯酸和白三烯　花生四烯酸通过脂加氧酶作用，产生5－氢过氧羟花生四烯酸(5－HPETE)再脱水形成白三烯(LT)，后者主要来源于白细胞，并具有三个共轭双键，故称白三烯。5－氢过氧花生四烯酸(5－HPETE)在过氧化物酶作用下，也可降解成 5－HETE；5－HPETE 先脱水生成白三烯 $A_4(LTA_4)$，LTA_4 经酶促或非酶促反应生成 LTB_4 和 LTC_4，LTC_4 又生成 LTD_4，最后 LTD_4 再生成 LTE_4。目前认为过敏性慢反应物质(SRS－A)实际上是 LTC_4、LTD_4 和 LTE_4 三者的混合物。5－HETE 及 LT 在炎症中有如下作用：①趋化作用：5－HETE 对中性粒细胞及巨噬细胞有趋化作用。LT 中以 LTB_4 的趋化作用最强。②增高血管通透性：LTA_4、LTB_4、LTC_4 均有增加血管通透性的作用，其中以 LTC_4 的作用最强。③收缩非血管平滑肌：尤以 LTD_4 作用最强。

溶酶体成分　炎症时，受损伤的细胞可因溶酶体膜和细胞膜破裂，将其溶酶体酶释放至胞质中或细胞外，引起细胞自溶和组织损伤。吞噬细胞中溶酶体酶的释放还与吞噬作用有关，通过"胞吞"和"胞吐"两种方式将溶酶体酶释放到细胞外。与炎症有关的溶酶体成分，按其性质可分为酶性介质与非酶性介质两类。现将中性粒细胞溶酶体中炎症介质分述如下。

酶性介质　与炎症有关的酶性介质有：①酸性蛋白酶：在酸性环境中活性最强，最适 pH 为 3.0—6.5，能消化被吞噬物质，使肥大细胞释放组胺，此外还能降解肾小球基底膜。②中性蛋白酶：在中性或偏碱性条件下活性最高，可使多种蛋白降解，是炎症中损伤组织的主要介质。它包括胶原酶和弹性蛋白酶，可降解胶原、弹性蛋白、弹性纤维、基底膜、软骨和补体等，它在血管炎、关节炎和肾小球肾炎等的发病过程中起重要作用。

非酶性介质　与炎症有关的非酶性介质有：①阳离子蛋白(碱性蛋白)：能刺激肥大细胞释放组胺，增加血管通透性和吸引单核细胞和粒细胞向炎区集中。②阴离子蛋白(酸性蛋白)：也有使肥大细胞释放组胺和增高血管通透性的作用。③阳离子多肽：有吸引白细胞作用。④白细胞致热原：具有致热作用。

淋巴因子　当致敏 T 淋巴细胞再次受到抗原刺激时，能释放一类分子量较小、具有生物活性物质，称为淋巴因子，一般可分为免疫调节性淋巴因子和炎症效应性淋巴因子两大类，后者参与炎症反应，参见"淋巴因子"条。

血浆源性炎症介质是在血浆或体液中被激活生成，组织源性炎症介质的释放可有两种方式：细胞毒性释放，指细胞坏死后，细胞内介质的大量释放如溶酶体酶等；非细胞毒性释放，为细胞内介质主动分泌到细胞外。

综上所述，炎症介质在炎症过程，特别是急性炎症中起着重要的作用，有些介质可因浓度不同既有促炎又有抑炎作用；不同的介质间既有协同作用，又有拮抗作用；在炎症发展的不同阶段，各种介质所起的作用也

不尽相同,一般认为,在炎症早期组胺和激肽起主要作用,在炎症后期前列腺素、淋巴因子和溶酶体成分的作用较明显,补体则常作用于炎症的全过程。此外,在炎症过程中体液因素和细胞、细胞和细胞间也相互发生作用。如补体对细胞的趋化作用,过敏毒素对肥大细胞的作用,而肥大细胞则可释放血小板激活因子,进一步激活血小板释放炎症介质,从而产生大量炎症介质,促进炎症反应。炎症局部出现的红、肿、痛、热和功能障碍,以及某些全身症状(如发热、白细胞增多等),常是多种炎症介质协同作用的结果。一些抗炎药物的作用机制,也与抑制炎症介质的生成有关,如吲哚美辛(消炎痛)即通过抑制前列腺素的合成和稳定细胞溶酶体膜而发挥消炎作用。

化脓性炎

化脓性炎(purulent inflammation)是一种以大量中性粒细胞渗出,并伴有不同程度组织坏死而形成脓液为特征的炎症。常由葡萄球菌、链球菌、脑膜炎双球菌、淋球菌、大肠杆菌等化脓菌引起。大量中性粒细胞渗出后发生坏死、崩解,释放出多量水解酶,使坏死组织液化而形成脓液,这个过程称为化脓。变性坏死的中性粒细胞又称脓细胞。化脓性炎症按其原因和部位不同,通常有下列三类。

脓肿 局限性化脓性炎症即称为脓肿。它通常是致病菌(多数是金黄色葡萄球菌)侵入组织,在局部繁殖并产生毒素引起组织坏死,继而发生大量中性粒细胞浸润,并释放大量蛋白水解酶,使坏死组织溶解液化形成脓腔,其中充满脓液。在急性期脓肿周围组织充血、水肿和中性粒细胞浸润,随着病变的发展,脓腔周围逐渐发生肉芽组织增生而形成脓膜,后者具有吸收脓液和限制炎症扩散的作用。发生于皮肤或粘膜的浅表脓肿,一旦脓肿穿破,脓液外流,即造成局部组织的缺损,称为溃疡。深部脓肿如向体表或自然管道穿破,形成具有一开口的排脓的通路,称为窦道。如深部脓肿一端向皮肤表面穿破,另一端向自然腔道穿破,使两者沟通(如肛瘘),或穿破两个有腔脏器(如阴道膀胱瘘或食管气管瘘等)之间,使两者沟通,其开口有两个或两个以上者,这一管道称为瘘管。窦道和瘘管壁均由肉芽组织构成,可长期存在不易愈合。

蜂窝织炎 疏松组织的弥漫性化脓性炎症称为蜂窝织炎,多发生于皮下、肌肉和阑尾等处,它的病原菌主要是溶血性链球菌,该菌能分泌透明质酸酶和链激酶,可分别降解结缔组织基质中的透明质酸和溶解纤维蛋白,使细菌易于通过组织间隙和淋巴管蔓延扩散,导致弥漫性浸润。鉴于大量中性粒细胞弥漫浸润于组织间隙,故炎症局部常无明确的界限,红肿而隆起,严重时,常累及局部淋巴管发生急性淋巴管炎、急性淋巴结炎。

表面化脓或积脓 指浆膜或粘膜组织的化脓性炎。粘膜化脓性炎又称脓性卡他尔,受累的粘膜表面,有多量中性粒细胞渗出,深部组织并无明显的炎性细胞浸润,如化脓性尿道炎、化脓性支气管炎等。渗出的脓液可通过尿道、气管排出体外。当浆膜或胆囊、肾盂、输卵管粘膜发生类似炎症时,渗出的脓液则在浆膜腔或胆囊、肾盂、输卵管腔内积聚,称为积脓。

纤维素性炎

纤维素性炎症(fibrinous inflammation)又称纤维蛋白性炎,是指炎性渗出物中有大量纤维蛋白原,并形成以纤维蛋白为特征的炎症。常见于白喉、杆菌性痢疾、大叶性肺炎等疾病,有时也见于尿毒症,汞中毒等疾病。病变可累及粘膜(喉头、气管粘膜、肠粘膜)、浆膜(胸膜、腹膜和心包膜)和肺等。粘膜的纤维素性炎(如白喉、细菌性痢疾)渗出的纤维素、白细胞和坏死的粘膜上皮细胞形成灰白色的膜状物,称为假膜,故有假膜炎之称。心包膜的纤维素性炎(如急性风湿性心包炎),由于心脏的搏动,两层心包膜互相摩擦,渗出于心包上的纤维素形成无数绒毛状物,覆盖于心脏表面,称为绒毛心。此外,大叶性肺炎的红色和灰色肝变期,均有大量纤维素渗出,渗出的纤维素必须经中性粒细胞释放的蛋白酶的作用使其液化后,才能被吸收而消散,当纤维素渗出过多而蛋白酶释放较少时,纤维蛋白不能完全液化吸收,最终机化而引起浆膜粘连(如胸膜、心包粘连)或肺的肉质化。

增生性炎

增生性炎是一类增生过程占优势,而变质、渗出较轻的炎症。增生性炎多属慢性炎症,但亦可呈急性经过,如急性链球菌感染后肾小球肾炎。增生性炎分一般增生性炎和炎性肉芽肿两类。

一般增生性炎 各种变质性、渗出性炎如经久不愈,发展到慢性阶段,病变即转以成纤维细胞、血管内皮细胞及组织细胞的增生为其突出表现。局部组织的某些特殊成分如炎症灶的覆盖上皮、腺上皮及其他实质细胞亦可增生,此外,还可形成炎性息肉和炎性假瘤等病变,如慢性扁桃体炎常伴有淋巴组织的增生;鼻粘膜和宫颈粘膜的慢性炎症,粘膜上皮及固有膜的结缔组织常发生局限性增生而形成息肉;肺的某些慢性炎症病灶中,可发生由多种细胞成分增生的病灶,界限清晰,外观似肿瘤,称为炎性假瘤。

炎性肉芽肿 炎症局部主要由巨噬细胞增生,形成境界明显的结节状病灶时,称为炎性肉芽肿或肉芽肿性炎。肉芽肿的主要成分为具有很强吞噬作用的巨

噬细胞。一般将肉芽肿分为感染性肉芽肿和异物性肉芽肿两类。前者由生物病原引起,肉芽肿多具有一定的特异性形态结构,如结核杆菌引起的结核性肉芽肿,麻风杆菌引起的麻风肉芽肿以及真菌引起的各种真菌性肉芽肿等,在病理组织学上具有高度鉴别诊断的意义。

肉芽肿

肉芽肿(granuloma)是由单核巨噬细胞和(或)其转化的类上皮细胞、多核巨细胞等局灶性增生构成境界清楚的结节状病灶,是一种特异性慢性炎症,它是由不易被溶解吸收的异物、病原微生物所致,常有机体免疫反应的参与。各种肉芽肿的形态与病原性质、抗原性的强度、机体的免疫反应形式和强度有关,主要有两种类型:①非免疫性肉芽肿:其病因多由一些既能刺激巨噬细胞反应,但又不易被消化的物质所致,如滑石粉、硅、石蜡油等,它们进入机体后,往往引起非特异性巨噬细胞及成纤维细胞反应而形成结节状肉芽肿块,其中有些巨噬细胞也能转化成为类上皮细胞。由于这些物质不具有抗原性,因此,病灶中不见或很少出现免疫活性细胞(即各种淋巴细胞)。②免疫性肉芽肿:一些具有抗原性的物质如细菌(如结核杆菌、布鲁杆菌等),真菌、寄生虫等,可引起宿主的体液免疫和细胞免疫反应,并根据宿主免疫反应的性质和强弱的不同,形成各种形态的肉芽肿,其组成的成分从中心到周围有巨噬细胞和(或)转化的类上皮细胞、多核巨细胞、淋巴细胞和成纤维细胞。肉芽肿的形成一般认为与细胞介导免疫反应有关,其过程往往包括:①巨噬细胞的聚集。致敏T细胞释放的淋巴因子,吸引、固定、激活巨噬细胞。②类上皮细胞的形成。是由活化的巨噬细胞转化而成,在形态和功能方面发生明显的变化,表现为细胞核呈椭圆形,常染色质增多(DNA 合成加强),核仁增大并靠近核膜(rRNA 合成加强);胞质丰富而淡染,细胞边界不清,常相聚成片,形如上皮细胞,故名类上皮细胞。电镜下可见内质网、核蛋白、高尔基器丰富(酶合成增强,分泌活跃)、线粒体、光面内质网、溶酶体明显增多,细胞膜 Fc 受体和 C3b 受体减少,吞噬功能明显降低。目前多数作者认为,类上皮细胞分泌功能活跃,但吞噬功能低下。③多核巨细胞形成。系类上皮细胞融合而成,表现为体积大、胞质丰富,直径可达 40—50μm,胞核多达几十个,其中 Langhans 巨细胞核排列在细胞周边部呈马蹄形或环形,多见于结核性肉芽肿,而异物巨细胞核则无一定排列方式,环绕在不易消化的异物(手术缝线,石棉纤维)周围,由巨噬细胞融合而成,多见于异物性肉芽肿。④淋巴细胞出现在类上皮细胞周围。⑤成纤维细胞增生。首先出现在结节的周边部,并伴有胶原纤维形成。随着病变发展,它可逐渐伸入肉芽肿的中心部,使其病灶发生纤维化。在免疫反应强烈的机体中,肉芽肿中央可发生凝固性坏死,如结核性肉芽肿中央的干酪样坏死。在免疫反应低下或病原体抗原性较弱的情况下,如瘤型麻风性肉芽肿,其病变中的淋巴细胞反应则较少。

肉芽肿除了上述非免疫性和免疫性两类之外,就其病因而论又有感染性、非感染性、原因不明性、实验佐剂性肉芽肿等。此外,还由于某些传统的原因把一些原因不明的或实际是肿瘤性病变也称之为肉芽肿如霍奇金肉芽肿等。

息肉

息肉(polyp)是指发生于腔道器官(如呼吸道、消化道、外耳道、泌尿道和生殖道等),自粘膜而向管腔内突出的肿物。按其原因和病变性质,息肉主要有两大类,即炎性息肉和腺瘤性息肉。炎性息肉更为多见,多数因粘膜慢性炎症或不断遭受某种因素的刺激而发生组织增生所致,如鼻息肉、宫颈息肉、结肠炎性息肉、声带息肉等。炎性息肉一般体积较小、直径多在 2cm 以下,多数有蒂,表面多较平滑,很少有乳头形成,有时可伴炎性水肿、继发感染和溃疡形成。镜下显示粘膜上皮或腺体形态与正常相似,甚少伴有不典型增生或发生癌变。

腺瘤性息肉为一种肿瘤性新生物,多数为良性,偶尔可发生恶变。部分胃肠道腺瘤性息肉,往往有家族遗传的特性,如结肠多发性息肉等,息肉大小不等,单发性或多发性,根部常有蒂,恶变倾向极高,故常需作肠段切除术。

假瘤

为瘤样病变和炎性增生所形成的肿物,本质上并非真性肿瘤,称为假瘤(pseudotumor),可见于肺部、眼眶等处。

肺部假瘤最为常见,常见者有:①炎性假瘤:位于肺的周边部,呈圆形或椭圆形,直径为 2.5—5cm,边界清楚,有的有假包膜形成。切面呈灰黄色、铁锈色,质地不均匀,组成成分多样化为其特征,以浆细胞最为突出,此外尚有淋巴细胞、组织细胞(泡沫细胞、吞噬含铁血黄素的巨噬细胞)、纤维结缔组织、增生的血管及残留的Ⅱ型肺泡上皮细胞,故该假瘤是肺内多种成分炎性增生所致。发生机制尚不清楚,可发生于任何年龄的患者。②假性淋巴瘤:可能是因肺内淋巴细胞反应性增生所致,大多数发生于 50 岁左右的患者,一般多无明显的临床症状。本假瘤好发生于胸膜下,边界清楚或模糊,色灰白或淡红,质地均匀,本肿瘤由成熟的淋巴细胞组成,有时可有淋巴滤泡形成,一般并不侵犯

胸膜,常自行停止生长,少数可能转变为淋巴瘤。

眼眶假瘤是眼眶慢性炎症性肿块,临床表现为眼球突出,眼睑或球结合膜水肿。眼球运动受限制或固定。镜下,眼眶组织中有大量淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润,特别是淋巴细胞增生更为显著,并有淋巴滤泡形成,此外,眼眶内肌肉炎症变性坏死,结缔组织增生也很明显。在诊断中应注意与恶性淋巴瘤相鉴别,本假瘤经激素(地塞米松、泼尼松)和抗生素治疗可获显著疗效。

肿瘤

肿瘤(tumor)又称新生物(neoplasm),是指机体某部位的体细胞在致瘤因素作用下,所发生的一种异常增生,且常形成与机体不相适应的肿物。肿瘤常具有以下特征:①增生的细胞在形态结构、功能及代谢等方面与其起源组织有所不同。②肿瘤细胞的增生具有"自主性",即相对不受机体各种调控机制的约束,故其肿物与机体本身不呈协调性。③肿瘤的形成常压迫或破坏正常组织,严重者对人体造成危害,甚至危及生命。

肿瘤的分类 根据肿瘤的生物学行为和对人体的影响,可将其分为良性和恶性两大类。其鉴别点主要依据:①分化:良性肿瘤分化高,接近于相应的正常组织;恶性肿瘤分化差,有的难以辨认它的组织来源。②生长方式:良性肿瘤多呈膨胀性生长,压迫正常组织,分界清楚,有的还形成包膜;恶性肿瘤以浸润性生长为主,侵入周围组织,界线不清。③生长速度:良性肿瘤多生长缓慢,有的可自动停止生长,发生钙化或囊性变;恶性肿瘤生长快,可发生缺血、坏死和出血。④细胞核分裂相:良性肿瘤核分裂相少见,且多形态正常;恶性肿瘤核分裂相多,可见到异常分裂相。⑤转移:转移是恶性肿瘤的特征,良性肿瘤不发生转移。⑥对宿主的影响:良性肿瘤可引起压迫、腔道阻塞和过多的激素分泌,影响宿主;恶性肿瘤还可合并出血、感染、发热、功能丧失等,不少恶性肿瘤病人最终死于肿瘤转移或"恶病质"。⑦治疗结果:良性肿瘤多能完全切除而不再复发,恶性肿瘤呈浸润性生长,难以切尽,易于复发,加之发生转移,预后差。良恶性肿瘤的鉴别只是相对的,事实上,也存在某些生物学特性和(或)形态结构介于良性和恶性之间的一些肿瘤,称为交界瘤。

肿瘤的种类繁多,一般可根据生长部位(器官)、来源的组织和行为(良恶性)来分类和命名,对于良性肿瘤,总称为"瘤",如脂肪瘤、软骨瘤、纤维瘤等。对于恶性肿瘤,凡上皮来源的称之为"癌",如皮肤鳞形细胞癌、胃腺癌、膀胱乳头状移行细胞癌等;来自间叶组织(纤维、脂肪、肌肉、软骨、骨、血管、淋巴管以及淋巴造血组织)的称之为"肉瘤",如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤等。也有将所有恶性肿瘤都称为癌的,这样的命名并不严格。除以上命名规则外,也有一些特殊的命名,由于淋巴造血组织来源的肿瘤全为恶性,所以淋巴肉瘤可称为淋巴瘤;而造血组织肿瘤又有些习惯名称,

肿瘤分类表

组织来源	良性肿瘤	恶性肿瘤
上皮组织	乳头状瘤	扁平细胞癌、基底细胞癌、移行细胞癌
	腺瘤	腺癌
非淋巴造血间叶组织	纤维瘤	纤维肉瘤
	脂肪瘤	脂肪肉瘤
	粘液瘤	粘液肉瘤
	平滑肌瘤	平滑肌肉瘤
	横纹肌瘤(极少见)	横纹肌肉瘤
	滑膜瘤	滑膜肉瘤
	软骨瘤	软骨肉瘤
	骨瘤	骨肉瘤
	骨巨细胞瘤(破骨细胞瘤)Ⅰ级	骨巨细胞瘤(破骨细胞瘤)Ⅲ级
	血管瘤	血管内皮(肉)瘤,血管外皮(肉)瘤
	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
	间皮瘤	恶性间皮瘤
	脑膜瘤	恶性脑膜瘤
		脊索瘤
淋巴造血组织		淋巴瘤
		恶性组织细胞增生症
		白血病
		多发性骨髓瘤(浆细胞瘤)
神经组织	星形胶质细胞瘤Ⅰ、Ⅱ级	星形胶质细胞瘤Ⅲ、Ⅳ级
	少枝胶质细胞瘤	少枝胶质母细胞瘤
	室管膜细胞瘤	室管膜母细胞瘤
	节细胞性神经瘤	髓母细胞瘤
		神经母细胞瘤
	神经鞘瘤	恶性神经鞘瘤
	神经纤维瘤	视网膜母细胞瘤
杂类	黑痣*	黑色素瘤
	水泡状胎块	恶性水泡状胎块,绒毛膜上皮癌
	多形性腺瘤(混合瘤)	恶性多形性腺瘤(恶性混合瘤)
	畸胎瘤	恶性畸胎瘤
		肾母细胞瘤(Wilms瘤)
		肝母细胞瘤
		精原细胞瘤,无性细胞瘤
		胚胎性癌

* 非真性肿瘤

如白血病、红白血病等。对于胚胎组织来源的肿瘤，有时称为“母细胞瘤”，对于组织来源不肯定的恶性肿瘤，直接称之为“恶性……瘤”，如恶性脑膜瘤、恶性畸胎瘤等。

中国常见的恶性肿瘤有胃癌、宫颈癌、乳房癌、食管癌、肺癌、肝癌、大肠癌、鼻咽癌、淋巴瘤和白血病等，称之为十大肿瘤。此外，良性瘤中皮肤乳头状瘤、子宫平滑肌瘤、结肠腺瘤、皮下纤维瘤、脂肪瘤、血管瘤、淋巴管瘤、神经纤维瘤等都非罕见。将肿瘤按不同组织来源和良恶性分类，列表如上。

肿瘤的形状可随生长部位不同而异，但多呈球形、结节形肿块，也可显示息肉状、菜花状、溃疡状。多数肿瘤显示灰白色，富于血供的血管瘤和内分泌腺瘤呈灰红或暗红色，黑色素瘤多呈黑褐色，人的脂肪瘤呈黄色。肿瘤的大小由其性质、生长速度和部位所决定，良性肿瘤可以长得很大，最大的达 160 余 kg。恶性肿瘤多数体积不大。肿瘤多为单个，偶有多个，形成所谓“多发性肿瘤”，尤见于脂肪瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、神经纤维瘤等，最多时一人可达 300 多个。

肿瘤细胞的特征　肿瘤细胞的形态是诊断肿瘤的重要依据。多数恶性肿瘤瘤细胞体积较大，形态各异、大小不等，排列紊乱（失极性），胞质嗜碱（嗜苏木精染色），细胞核较大，形态不规则、核质比例增大（从正常的 1:5 变为 1:1），染色质丰富浓集、染色深，核仁大而明显，甚至有多个核仁，核分裂相多，出现异常核分裂相，有的肿瘤细胞除胞质内 RNA 增多、核内 DNA 增多外，还可显示特殊的酶反应，如肝细胞癌中的 γ－谷氨酰转肽酶（γ－GT）或其他特殊成分，如甲胎蛋白（AFP）等。恶性肿瘤细胞的染色体组型，多表现为多倍体或非整倍体，甚至出现形态结构的改变。此外，肿瘤细胞还有许多生物学特性，如丧失正常细胞所具备的“接触抑制”，表现为瘤细胞无限制的分裂生长；蛋白质合成和分解代谢都较强，合成代谢又超过分解代谢；糖酵解过程占优势，产生大量乳酸，消耗较多的能量。有的肿瘤细胞还表现特异酶活性升高，如前列腺癌的酸性磷酸酶（ACP），肝细胞癌和骨肉瘤中的碱性磷酸酶（AKP）等。有些肿瘤能产生一些异常物质，如多发性骨髓瘤分泌多量本－周（Bence－Jones）蛋白。支气管癌、乳腺癌则产生相应正常细胞不能合成的激素，如抗利尿激素、促肾上腺皮质激素、甲状旁腺素、胰岛素等，称为“异位激素”。

肿瘤对机体的危害　恶性肿瘤对机体造成的危害，在于它的播散性，包括对局部组织的浸润和远隔脏器的转移。肿瘤生长过程中，往往先突破基底膜、穿入间质，并向淋巴管、血管侵袭、蔓延生长。一旦瘤细胞侵入淋巴管、血管或其他腔道，在机体免疫功能降低以及合适的生长环境条件下，瘤细胞得以在继发部位生长增殖，形成转移瘤或继发瘤。此时，可发生局部淋巴结转移，如乳腺癌转移至同侧腋窝淋巴结，甲状腺癌和鼻咽癌转移至颈部淋巴结等。血道的转移多见于肝和肺，胃肠道癌肿多经门静脉转移至肝，肺的转移瘤多来自乳腺癌、肾癌和骨肉瘤。种植性转移指肿瘤细胞，沿腔道在浆膜面或器官表面生长，胸腔肿瘤瘤细胞脱落后多引起胸膈角移植性转移，腹腔肿瘤则导致直肠膀胱陷窝或膀胱子宫陷窝的种植性转移。晚期胃癌有时引起双侧卵巢表面的种植性转移，即克氏瘤。浆膜腔的肿瘤转移，常导致浆膜腔积液、粘连甚至闭锁。

肿瘤的病理学诊断　根据肿瘤的病理学诊断，可对具体肿瘤进行分级和分期。肿瘤细胞的分化程度和核分裂相的多少，是肿瘤分级的形态学基础。“分化良好”、“分化中等”和“未分化”的不同分级可以作为病人化学治疗或放射治疗的重要参考。肿瘤的分期主要根据肿瘤侵袭的范围（原位、器官内、器官外，侵入邻近器官或远处转移）、局部淋巴结有无转移和有无远隔脏器转移来决定，分期常关系到病人的治疗和预后。必须指出，将肿瘤的分级与分期，应用于临床治疗时，尚须根据病人的全身情况，包括体质、血象、肿瘤组织周围的间质反应（淋巴细胞浸润）等因素综合考虑。

肿瘤的病因　肿瘤的病因十分复杂，既有外界环境中的各种刺激因素，也包括机体内部的某些潜在因素。外界环境中的致瘤因素，包括化学、生物、物理等方面的因素。动物实验研究证明，化学致瘤物有 1 000 多种，与人类恶性肿瘤密切相关的约有 30 多种，如各类多环碳氢化合物（3,4－苯并芘，1,2,5,6－双苯骈蒽，3－甲基胆蒽，9,10－二甲基，1,2－苯蒽），氨基偶氮染料（二甲基氨基偶氮苯、猩红），芳香胺类（乙萘胺、联苯胺、2－乙酰氨基芴）等。近年来，了解到各种类型的亚硝胺是强致瘤物质，且有不同的器官亲和性。真菌毒素，尤其是存在于霉变花生、玉米，谷物中的一些金属元素（砷、铬、镍、镉）的过多或另一些元素（钼、硒）的缺乏，也与某些肿瘤的发生有关。在生物致瘤因素中，病毒是一类重要的原因，已知动物的肿瘤病毒有 600 多种，其中 150 多种可以在体外使细胞转化，这些病毒中 2/3 为 DNA 病毒，1/3 为 RNA 病毒；人类的某些肿瘤也与病毒有一定关系，如宫颈癌与单纯疱疹Ⅱ型病毒和乳头状瘤病毒、鼻咽癌和 Burkitt 淋巴瘤与 EB 病毒、乳房癌与 RNA B 型或 C 型病毒，肝细胞癌与乙型肝炎病毒等，都有待进一步工作的证实。此外，某些寄生虫如华支睾吸虫与胆管细胞癌、日本血吸虫与结肠癌、埃及血吸虫与膀胱癌等，也都有不少流行病学资料的报道。物理性致瘤因素包括电离辐射（X 线、放射性核素）、日光及紫外线、热辐射、异物（石棉纤维、片状结构）等，其中有些与职业性癌有关。必须指出，有些致瘤因素是属于综合性的，如吸烟导致肺癌、嚼槟榔引起口腔癌等。除上述环境因素外，肿瘤的发生与机体内在的遗传、年龄、内分泌、免疫状态都有密切的关系。

有些肿瘤，如结肠多发性息肉、视网膜母细胞、肾母细胞瘤、神经纤维瘤等，都有明显的家族遗传倾向。不同的年龄有好发某种肿瘤的倾向，如儿童中急性白血病、视网膜母细胞瘤、髓母细胞瘤、肾母细胞瘤较多见。青年人中骨肉瘤、横纹肌肉瘤较常见。老年人则以各种类型的癌为常见。此外，肿瘤的发生还可能与长期或过多使用激素或免疫抑制剂有关。

正常细胞怎样转变为肿瘤细胞，是一个十分复杂、正在探索的问题。现已了解到，各种致癌因素最终将作用到 DNA 或 RNA 分子，影响到基因的表达，或使原有的癌基因脱离正常的控制。肿瘤细胞的恶性转化，可能来自基因的突变或基因表达失常对细胞的影响。一般来说，细胞的转化和恶变经历激发(始动)和促发两个阶段，引起该两阶段变化的因子，分别称为激发因子或致癌因子、促发因子或辅致癌因子，上述引起肿瘤的多种原因中，有的是致癌因子，有的是辅致癌因子。当然，如果机体处于正常的免疫状态，这种变化不易发生，即使发生，形成的转化细胞或肿瘤细胞也容易被消灭；反之，处于免疫抑制状态的机体，肿瘤不但可能发生，也容易发展。

良性瘤

良性瘤指一类对宿主危害性较小的肿瘤，一般按起源组织的名称称之为某某瘤，如脂肪瘤、纤维瘤等。与其相对应的是恶性瘤。

良性瘤分化良好，形态、功能和代谢接近于相应的正常组织。肿瘤多呈膨胀性生长，生长速度缓慢，边界清楚，多形成包膜。在体表的良性瘤容易被推移。切面组织结构较为清晰，少有坏死。一般不浸润周围组织，也不发生转移，由于生长缓慢，肿瘤有时可长得很大，文献中报道的最大良性瘤重达 164.35kg。

一般良性瘤对机体的影响，为压迫周围组织，阻塞管道内腔。长在特殊部位如脑、脊髓、十二指肠壶腹部的良性瘤会引起严重的后果。内分泌腺的良性瘤常因分泌大量激素而影响机体。

少数良性瘤，如血管瘤、淋巴管瘤，其边界不甚清楚，有时还有浸润性生长的倾向。有些良性瘤，如结肠腺瘤有可能恶变为结肠腺癌。对于突然增大的良性瘤，应注意有无恶变的可能。

对于良性瘤的处理原则是局部切除，不考虑化学治疗或放射治疗，多数切除后不致复发。少数良性瘤，如膀胱或喉的乳头状瘤、腮腺的多形性腺瘤等，有时可复发甚至恶变，需密切随访。

恶性瘤

恶性瘤是指与良性瘤不同的、对机体危害性较大的一类肿瘤，其分化一般较差，表现为肿瘤细胞的间变。在形态上肿瘤细胞体积较大(但也有较小的)，大小不等，形状不规则，核大，核质比由正常细胞的 1:5 变为 1:1，染色质排列紧密，尤在核膜下聚集，因而核染色深。染色体可由人正常体细胞的 23 对(二倍体)，成倍或不成倍的增长(多倍体、异倍体)，核仁明显。部分瘤细胞有抗原性和酶系的改变，并能产生"血管形成因子"，促使血管生长，提供自身营养。瘤细胞之间失去"接触抑制"，导致瘤细胞无限制增生，并集堆生长。恶性瘤多呈浸润性生长，边界不清，少有包膜形成，在体表的肿瘤不易被推动。瘤组织生长较快，其中心常伴缺血、出血和坏死。恶性瘤多有转移倾向，即瘤细胞脱落经血管、淋巴管或其他天然管道，到新的组织形成继发瘤(或称转移瘤)，造成危害。多数恶性瘤不致长得很大，就会危及患者生命。

恶性瘤对机体的危害，除压迫组织和阻塞管道外，还会因浸润、转移导致脏器功能障碍，加上出血、疼痛，甚至引起恶病质而致命，不少恶性瘤被切除后仍会复发。

恶性瘤按其组织来源不同而有不同命名，凡上皮组织来源的总称"癌"，包括鳞形细胞癌、腺癌、移行细胞癌和未分化癌。来自间叶组织(纤维、脂肪、血管、肌肉、骨、软骨等)者称之为"肉瘤"，如纤维肉瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤等。也有些习惯名称命名恶性瘤的，如血管瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤等。

多数恶性瘤后果严重，少数可转为良性瘤如神经母细胞瘤变为节细胞性神经纤维瘤；甚至退化，如黑色素瘤的退化。

对于恶性瘤的处理原则，是作根治术，即切除范围包括肿瘤本身、肿瘤周围组织和局部淋巴结，如乳房癌根治术。有的术后尚需加以化疗或放疗。也有的恶性瘤如鼻咽癌对化疗或放疗比较敏感。有些晚期恶性肿瘤患者，已不能作手术切除，可单独或合并应用化疗或放疗。近年来，提出在手术治疗、化疗、放疗基础上，加用免疫或生物调节治疗，以增强患者的抗癌免疫功能。

交界瘤

一类生物学特点介于良性与恶性瘤之间的肿瘤称为交界瘤(borderline tumor)。交界瘤不是一成不变的肿瘤，在一定条件下，可向良性或恶性方向发展。

交界瘤多指具有良性细胞形态，可有浸润性生长，容易复发，甚至发生转移的一类肿瘤，如膀胱移行上皮乳头状瘤、结肠腺瘤、甲状腺乳头状腺瘤、乳房乳头状瘤、腮腺多形性腺瘤等。对于这些肿瘤应加强术后随访，必要时须做再次手术或作其他治疗。

也有一些交界瘤表现为恶性形态，可有浸润，但较少转移，对机体危害性不大，如基底细胞癌、类癌、粘液

表皮样癌等。对于这些肿瘤,原则上应注意治疗后随访,不考虑施行过多过剧的治疗手段如化疗、放疗等。

原位癌

原位癌(carcinoma in situ)又称"0期癌"或"浸润前癌",指一类没有侵犯、更未穿透上皮下基底膜的早期恶性肿瘤。此时,肿瘤组织局限在皮肤表皮或粘膜上皮层内,因没有血管,肿瘤细胞依靠组织液的弥散获得营养,所以原位癌不可能长得很大。与其相对应的是"浸润癌"。

原位癌多见于宫颈、皮肤、支气管、胃、乳房、前列腺、膀胱、喉等处。由于浸润是肿瘤局部扩展和远处转移的先导,故原位癌的诊断和治疗十分重要,早期手术切除预后十分良好。原位癌如得不到及时治疗,经过若干年(平均为10年)可能发展为浸润癌。

诊断原位癌要依靠病理组织切片,有时需做连续切片观察,并用显示基底膜的特殊染色(如过碘酸Schiff反应),甚或用电子显微镜观察基底膜是否完整,才能得出结论。

癌前期病变

癌前期病变(precancerous lesion)指一类本身不是癌,具有癌变倾向(但不一定都会变癌)的病变。对癌前期病变的了解关系到肿瘤的发生和预防,既有理论意义,也有实际意义。癌前期病变可能是肿瘤形成过程中的一个阶段,由于基因不稳定,而具有潜在恶变的危险。对癌前期病变的认识,主要来自流行病学统计资料(前瞻性及回顾性),因而所谓癌前期病变的种类和癌变的频度都是相对的,并非一成不变。迄今所知常见的癌前期病变包括:①乳房纤维囊性病,又称乳房囊性小叶增生:多见于30—40岁妇女,与雌激素分泌过多有关。②结肠多发性息肉:具有遗传倾向,其中一半病例其息肉可恶变为腺癌。③粘膜白斑:粘膜上皮局限性增生与角化所致,有统计30%的口腔粘膜白斑可发生癌变,50%女阴癌来自女阴白斑。④慢性溃疡:长期的皮肤溃疡在窦道边缘可发生皮肤鳞形细胞癌;胃溃疡可能并发胃癌,尤多见于弥漫性肠腺化生者。⑤慢性萎缩性胃炎:多伴肠腺上皮化生,据报告约10%的多年萎缩性胃炎可并发胃癌,半数以上的胃癌患者伴有慢性萎缩性胃炎。⑥慢性胆囊炎、胆石症:据统计70%胆囊癌患者伴有胆石症。⑦慢性宫颈炎:慢性宫颈炎合并宫颈癌,比正常宫颈发生宫颈癌的多7倍。⑧结节性肝硬化:肝硬化患者可伴发肝细胞癌。⑨未降睾丸:未降睾丸内肿瘤发生率为正常睾丸的30倍。⑩着色性干皮病:这是一种遗传性疾病,因皮肤细胞内缺乏DNA内切酶,使受损的DNA不能修复,发生点突变,与皮肤基底细胞癌、鳞形细胞癌及黑色素瘤的发生有关。⑪老年性角化病:约20%可发展为皮肤扁平细胞癌。

对于癌前期病变,因具有潜在的恶性变可能,故必须加以警惕,密切随访,有的应考虑手术切除治疗。

不典型增生

不典型增生(atypia)属于一种病理性增生,不典型增生的细胞表现为可复性的形态、功能和代谢的异常。细胞多数较大,胞质染色嗜碱性,核大深染,染色质密集,细胞排列不整齐,部分细胞显示功能代谢的紊乱,可出现特殊的酶反应(肝细胞不典型增生,显示γ-谷氨酰转肽酶,即γ-GT阳性)。不典型增生可视作细胞的一种转化,与间变或癌变有质的区别。在原因去除后,不典型增生细胞多可恢复正常,部分不典型增生细胞可进一步发展为基本不可逆转的间变或癌变。

不典型增生多发生于上皮组织,根据病变范围可分为轻、中、重三级。Ⅰ级(轻度)指不典型增生细胞限于上皮层的下1/3;Ⅱ级(中度)指不典型增生细胞占上皮层下2/3;Ⅲ级(重度)指不典型增生细胞累及全层上皮组织。由于不典型增生是可复性的良性增生,尽管它在形态学有时酷似分化良好的癌细胞(如鳞形细胞癌)、或原位癌,故必须予以审慎鉴别和区分。为防止一部分不典型增生细胞发生癌变,对不典型增生病变应予随访和治疗。

间变

间变(anaplasia)是指幼稚细胞在生长发育过程中,因细胞核DNA遗传密码的改变,影响基因调控,导致细胞分化不良,发生质变,以致失去成熟细胞具有的形态、功能、代谢和行为特征的过程,也可称为分化差或去分化。间变常是恶性肿瘤瘤细胞的固有特性,间变程度即代表肿瘤细胞恶性程度。间变细胞的形态常表现为肿瘤的异型性:

(1) 细胞形态各异、包括大小不等,形状不一,核质比例增大,核内染色质分布不均匀、多于核膜下集中,胞质内蛋白质和RNA增多,嗜碱染色。

(2) 细胞排列紊乱、失去方向和规律,甚至杂乱无章,即所谓"失极性",以致难辨原有结构。

(3) 细胞分裂活跃,核分裂指数增大,分裂间期缩短,核分裂相丰富,甚至出现异常核分裂相(不对称型、顿挫型等)。

(4) 多核瘤巨细胞出现,一般认为这是细胞生长活跃的反映,即在细胞分裂过程中,核质分开而胞质仍属一体的结果。间变细胞常可部分或全部丧失正常细胞的功能代谢,且有一些异常的特征,如①细胞间接触

抑制的消失，细胞呈集堆生长。②细胞在有氧或无氧环境中，以糖酵解获取能量并产生大量乳酸，即所谓 Crabtree 效应。③异常物质的产生，如特殊的酶类、胚胎抗原(甲胎蛋白、癌胚抗原等)、异位激素(促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、抗利尿激素等)。④细胞在某些外源性凝集素(如伴刀豆球蛋白 A)作用下凝集度增高等。

细胞间变可在体外细胞培养中诱发成功，如胚胎肺成纤维细胞，可经某些特殊的肿瘤病毒、化学物质或物理因素刺激，使其转化为间变细胞，具有肿瘤细胞的异型性。也有一些培养细胞经多代培养后，发生自发性转化，其机制不明。

对于细胞间变过程的了解，是研究肿瘤细胞生物学的基本课题之一，有助于阐明肿瘤的发生，对肿瘤的防治也有重大意义。

肿瘤标记

肿瘤标记(tumor markers)指用不同种类物质显示肿瘤的生长、存在及其位置、大小、浸润、转移等情况的过程。凡能显示肿瘤或肿瘤细胞的物质称为肿瘤标记物，肿瘤标记是肿瘤的早期定位诊断和导向治疗的基础。

常见的肿瘤标记物包括：肿瘤抗原、胚胎性抗原、酶类、激素和激素受体、癌基因和转化蛋白等。

肿瘤抗原 包括肿瘤特异性抗原，如动物中的肿瘤特异性移植抗原(TSTA)、肿瘤相关抗原(TAA)以及人和动物的肿瘤抗原(TA)等。原先认为肿瘤抗原存在于肿瘤细胞的细胞膜，现在了解到肿瘤细胞胞核中的非组蛋白(NHP)也有一定的抗原性。肿瘤抗原的发现有助于相应抗体的制备和有关造影剂及肿瘤细胞杀伤物质的引导，达到诊断和治疗的目的。由于肿瘤抗原的复杂性，故将其作为人类肿瘤早期诊断的确切指标尚处于研究阶段。尽管如此，对于某些肿瘤，如神经母细胞瘤、黑色素瘤等，由于特异性的单克隆抗体的发展，明显提高了诊断的准确率。此外，也用一些糖链抗原，如 CA19－9 诊断胰腺癌和其他胃肠道肿瘤，CA－50 诊断直肠、胰腺及胆管癌，CA12－5 诊断卵巢癌和胃肠道肿瘤等。

胚胎性抗原 指在肿瘤发生过程中显示的一部分胚胎细胞特异性抗原，常用于肿瘤的早期诊断。如甲胎蛋白(AFP)诊断肝细胞癌和某些生殖细胞肿瘤，癌胚抗原(CEA)诊断某些消化系统(胃、结肠等)肿瘤，胚胎性硫糖蛋白抗原(FSA)诊断胃癌等。

酶类 部分肿瘤导致血清中酶类的升高，如肝细胞癌和骨肉瘤中的碱性磷酸酶(AKP)、前列腺癌中的酸性磷酸酶(ACP)，肝细胞癌中的 5′－核苷酸磷酸二酯酶(5′－NPD)、γ 谷氨酰转肽酶(γ－GT)、M_2 型丙酮酸激酶(M_2PyK)等。

激素和激素受体 某些肿瘤的生长伴随激素的升高，其中包括固有的激素或不固有的激素(异位激素)，前者见于绒毛膜上皮癌中的绒毛膜促性腺激素(HCG)、垂体前叶腺瘤中的生长激素、嗜铬细胞瘤中的肾上腺素等，后者如肺癌、乳房癌等的促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状旁腺激素(PTH)和抗利尿激素(ADH)升高。此外，某些肿瘤细胞有激素受体表达的特点，如用免疫组化法能显示乳房癌癌细胞膜雌激素和孕激素受体的存在，对于肿瘤进一步治疗的选择和预后估计都有一定的参考价值。

癌基因和转化蛋白 将癌基因和相应的转化蛋白作为肿瘤标记物是近年来发展的尖端技术，可用核素或非核素通过原位分子杂交技术进行显示，如用生物素标记显示肉瘤细胞 Ha－*ras* 基因或其转化蛋白 p21。以此作为人类肿瘤的检测手段，尚处于实验阶段。

其他标记物质 特异性的如核仁组成区嗜银蛋白(AgNOR)诊断肿瘤，Bence－Jones 蛋白诊断多发性骨髓瘤，非特异性物质如染料(6－DPN)、蛋白质(转铁蛋白)、碘酒等也能作为标记物显示部分肿瘤。此外，还可应用一些物质配合免疫组化技术作为肿瘤鉴别诊断和分类的参考，像角蛋白、上皮膜抗原(EMA)、白细胞共同抗原(LCA)、层连蛋白、结蛋白、波形蛋白和 S－100 蛋白等，能分别显示不同组织来源的肿瘤，广义上也属肿瘤标记物。

肿瘤标记是一个较新的研究领域，应用包括血清学、免疫电泳、免疫组织化学、免疫电镜以及原位分子杂交等多种技术。对肿瘤标记物的要求是特异性强、敏感性高，用于体内无明显毒性反应。目前对肿瘤标记物的研究已由实质走向间质(显示肿瘤基质、血管等)，由单一走向多种，由分析走向综合。肿瘤标记的研究不但有助于肿瘤的诊断和治疗，对于肿瘤的动态变化，包括肿瘤切除或其他治疗后的消长情况的了解也至为重要。

癌基因

癌基因(oncogene，onc)亦称瘤基因，是指某些能诱发癌症的核酸中某个片段，也即这类基因表达时能使正常细胞转化为恶性瘤细胞。癌基因首先是在逆转录病毒中发现的，称为病毒癌基因(*v-onc*)。第一个病毒癌基因是从具有急性转化作用的鸡 Rous 肉瘤病毒(RSV)基因组中分离的，即 *v-src* 癌基因，可编码转化蛋白 $pp60^{v-src}$，使细胞发生转化而恶变。近年来，研究工作者应用分子杂交技术，发现在脊椎动物(鸡、小鼠、猪、猴)和人类细胞基因组中都有病毒癌基因的同源序列，后者称为细胞癌基因(*c-onc*)，或原癌基因(*proto-onc*)。细胞癌基因调控正常细胞生长分化精确平衡，

若其功能过度活跃,表达过强,就可破坏正常细胞代谢和功能的平衡,而导致细胞无节制的生长形成肿瘤。已有资料表明,v-onc 由逆转录病毒在感染机体后,通过重组细胞基因组而形成,并具有对正常细胞的恶性转化作用。

病毒癌基因的分类和作用　目前已发现的癌基因有60余个,其中约半数存在于 RNA 肿瘤病毒基因组中,其余的尚未在病毒基因组中发现,而是通过细胞转染实验、基因扩增和其易位的研究在细胞中证实的,同样具有转化的作用。

癌基因家族　按照病毒癌基因的结构、基因编码产物和其功能的不同特点,可分为以下几类家族。

(1) *src* 癌基因家族:包括 *src*、*yes*、*fgr*、*abl*、*fms*、*fes*、*ros*、*erb*-B、*fps*、*mil*、*raf*、*mos* 等在内的超家族。其中以 *src* 癌基因研究较为深入。经核酸分子杂交试验证明,*src* 癌基因家族的成员能编码特异的酪氨酸蛋白激酶,其氨基酸序列有很高的同源性,皆有相同 250 个氨基酸序列的结构区。另外,在这家族中的 *erb* – B 癌基因编码产物与表皮生长因子受体(EGFR)的结构相似,而 *mos* 和 *raf* 癌基因产物无酪氨酸蛋白激酶活性,却有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性。研究表明,在人类急性早幼粒白血病、慢性粒细胞白血病、肺癌、绒癌、外阴癌和纤维肉瘤中,有 *src*、*abl*、*mos*、*fes* 和 *fms* 等癌基因的激活。

(2) *ras* 癌基因家族:包括 3 种密切相关的成员,即 Ha-*ras*(ras^H)、Ki-*ras*(ras^K)和 N-*ras*(ras^N)癌基因,前两者是在大鼠肉瘤病毒中发现的,而 N-*ras* 则是从人神经母细胞瘤中检测到的。三种癌基因的核苷酸序列不尽相同,但编码产物均为分子量 21 000 的蛋白质($p21^{ras}$),由 189 个氨基酸组成,彼此之间有 85%的同源性。$p21^{ras}$定位于细胞质膜的内侧面,能与鸟苷三磷酸(GTP)结合,并具有 GTP 酶活性,可能与外界信号(生长因子等)传递和第二信使系统的调节有关。近年的研究表明,*ras* 癌基因结构的微小变化(突变)与人类膀胱癌细胞恶变有密切关系。

(3) *sis* 癌基因家族:已经证实猴肉瘤病毒(SiSV)的 *sis* 癌基因编码产物 $p28^{sis}$与血小板源生长因子 β 链(PDGF-β)有同源性。两种蛋白质氨基酸序列的同源性,提示正常生长因子也可成为癌基因产物的一部分,首次实验证明细胞通过不适当地、过量生成使细胞发生癌变。

(4) *myc* 癌基因家族:包括 *c-myc*、*L-myc* 和 *N-myc* 等癌基因,它们的基因结构有很高的同源性,但编码的蛋白质却有很大的差异,皆定位于细胞核内,具有与 DNA 结合的能力,可能与 DNA 的复制和转录有关。有证据表明,*myc* 癌基因是一种可易位的基因,又是一种易受多种因素影响的基因,同时也是一种可使细胞无限增殖、获得永生化(immortalization)功能及促进细胞分裂的基因。近年来 *myc* 癌基因与其他有关癌基因,如 ras^H、ras^N 和多瘤病毒的中 T、大 T 抗原基因共同操纵细胞癌变的协同作用受到人们的重视。一般认为 *myc* 癌基因在与这些癌基因相互作用中,起着使细胞无限增殖、获得永生化功能和促进细胞转化的作用。

(5) *myb* 癌基因家族:包括 *myb* 和 *myb-ets* 两种癌基因。*myb* 癌基因编码 $p30^{myb}$、$p44/48^{myb}$ 核蛋白,有与 DNA 结合的特性。*myb* 癌基因的活化可能与急性淋巴细胞白血病和卵巢癌发生有关。

(6) 其他:现尚有 *erb*-A、*ski*、*fos*、*jun* 等癌基因未列入任何癌基因家族内。

细胞转化基因　除上述癌基因家族外,人们又在实验研究中可从实体瘤或瘤细胞(克隆株)中分离出能转化小鼠成纤维细胞或其他适宜细胞的基因,称为细胞转化基因。迄今已发现的细胞转化基因约 30 余个,如 N-*ras*、N-*myc*、B*lym*、*met*、*meu*、T*lym*-1、T*lym*-2、*mcf*-2、*mcf*-3、*bcl*、*bcr*、*tcl*、*int*、M*lvi*、*pim*、*pvt*、RMO-*int*-1 等。在人类结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、横纹肌肉瘤,以及人类不同种类瘤细胞系中均发现有转化基因。应用分子生物学技术对非病毒诱发的肿瘤细胞的转化基因的分析表明,它们的 DNA 序列与某些病毒癌基因有同源性,特别是与 *ras* 癌基因家族的成员有密切关联。目前一般认为,转化基因是细胞癌基因的活化形式。

细胞癌基因及其激活机制　细胞癌基因的发现以及与病毒癌基因关系的认识,是肿瘤病因 – 发病学研究的重要进展。细胞癌基因的功能特点可归纳为:①细胞癌基因是正常细胞基因组的一部分,它们在动物和人类细胞中表达,并产生不同的蛋白质,但其量较低。②细胞癌基因的 DNA 序列在长期进化过程中极为稳定,因此它们在细胞生长和分化等方面可能具有重要的生理作用。③对一种特定的生物,其细胞癌基因位于一定的染色体相应位置上。④细胞癌基因受到外界各种因素作用或其本身发生突变而可诱发突变。细胞癌基因的激活机制,包括以下几个方面。

(1) 启动子插入:在细胞 DNA 链上细胞癌基因旁侧插入具有高度活性的促进子后,可使细胞癌基因持久、过强地表达。已证明慢性转化型禽类白血细胞增生症病毒(ALV)感染鸡后诱发的 B 细胞淋巴瘤,是 ALV 病毒 DNA 的 LTR(长末端重复序列)区域的启动子恰好整合在细胞的 *c-myc* 附近,启动激活 *c-myc*,导致过度表达而发生肿瘤。

(2) 基因点突变:人类膀胱癌 EJ 及 T24 细胞系 DNA 序列分析发现有 *v-ras*^{H} 基因序列,经与正常膀胱细胞中 *c-ras* 比较,两者的结构上只有一个核苷酸不同,即 *v-ras*^{H} 第 12 位密码子中的一个胸腺嘧啶(T)取代了 *c-ras* 基因中的相应位置上的鸟嘌呤核苷酸(G),即由 GGC 取代为 GTC。这个密码子结构上的差别,导

致由 *v-ras*^{H} 和 *c-ras* 基因编码的 p21 蛋白质的氨基酸的氨基端第 12 位正常的甘氨酸为缬氨酸所替代。表明 T24 瘤细胞 *v-ras*^{H} 转化作用的获得仅仅是由于 *v-ras* 基因结构上核苷酸单个点突变的结果。继后在人 SW480 结肠癌细胞系、Calu-1 肺癌细胞系和人 HS242 肺癌细胞系中的 *ras* 基因及其产物 p21 也有类似的变化。

(3) 基因扩增作用：细胞癌基因在细胞内拷贝数的增加及其表达水平的提高是发生肿瘤的又一种机制。如人类早幼粒细胞白血病细胞株 HL60 和结肠癌细胞株 Colo-320 的 *c-myc* 扩增 10 倍；小鼠肾上腺皮质肿瘤 Y1 细胞株中 *c-ras*^{K} 扩增 30—60 倍。细胞癌基因扩增可能是正常二倍体细胞多步骤恶性转化中某阶段的变化，与肿瘤的演进即恶性程度的发展有关。

(4) 基因的重排和易位：位于某些染色体上的细胞癌基因，在某些情况下易位到另一个染色体上特定的基因区域，形成基因重排，而使细胞癌基因激活，导致肿瘤的发生。如 Burkitt 淋巴瘤细胞中第 8 号染色体上的 *c-myc* 易位到第 14 号染色体上免疫球蛋白 G (IgG)基因恒定区的末端部位，受到细胞中 IgG 基因活跃表达的影响，易位的 *c-myc* 可被激活和过度表达，导致细胞发生癌变。

(5) 负调控区的失活或丢失：研究证明，不少细胞癌基因(如 *c-myc*、*c-fos*、*c-mos*)的旁侧序列具有抑制转录启动的负控制区，若该区发生突变而失活或部分丢失，其抑制作用降低或丧失，而使细胞癌基因过度的表达。

近年来又发现某些细胞癌基因以隐性方式发挥作用，抑制细胞的增殖，有对抗显性癌基因的作用。这类基因称为抗癌基因(anti-oncogene)或肿瘤抑制基因(tumor-suppressor-gene)或隐性癌基因(recessive oncogene)。目前已知的有：*RB*、*p*53、*NF*1 以及 *WT*1、*APC* 和 *DCC* 等抗癌基因。在正常细胞中，癌基因和抗癌基因是作用互相对抗的两类基因。细胞的癌变既可以是癌基因的作用，也可能是由于抗癌作用的失活或丢失的结果，两者之间失去平衡，导致细胞持续增殖和恶变。研究证实，视网膜母细胞瘤的发生，是由于第 13 号染色体的 q14 的 *Rb*-1 基因的缺失或失活而引起的；人的结肠癌、肺癌和乳腺癌发生过程中必须有一个 *p*53 等位基因丢失，另一个突变失活。

多器官衰竭

多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)是指机体两个或两个以上器官与(或)系统功能衰竭的一种综合征，其临床后果往往十分严重。

病因和发病机制 引起 MOF 的原因很多，主要有以下各种：①大手术、严重创伤。②严重休克、尤其是休克晚期。③败血症、腹膜炎。④治疗措施不当，如输液过多、吸氧浓度过高等。⑤机体抵抗力极度低下，如创伤、休克时网状内皮系统功能降低、营养不良等。在上述各种原因中，以休克和感染最为常见。

各种原因引起 MOF 的机制尚未完全阐明，目前主要有以下几种解释：

(1) 灌流障碍与氧弥散障碍：重要脏器微循环灌注不足可引起组织缺血缺氧，后者致组织微血管内皮细胞肿胀，管壁通透性增高。如同时伴有输液过多，致组织间水分潴留，加大了毛细血管与实质细胞内线粒体之间的距离，使氧弥散发生障碍。当线粒体的 pO_2 <0.067kPa 时，氧化磷酸化过程即停止，实质细胞可遭损伤。近年来发现，MOF 也可发生于休克复苏后，此与"再灌注损伤"有关。其机制认为与自由基生成增多有关。在正常情况下，线粒体电子传递过程中会生成氧自由基，但同时也形成清除自由基的物质。当微循环灌流障碍致细胞缺血、缺氧时，线粒体功能受损，因此，"再灌流"后，供氧增加，细胞氧耗增加，氧自由基生成增加。与此同时，自由基清除机制减弱，故进一步导致氧自由基急剧增多，后者引起细胞膜脂质过氧化作用等，破坏实质细胞引起 MOF。

(2) 免疫反应性损伤：某些病原体及其产物具有抗原性、能产生抗体，在体内形成免疫复合物，并在激活补体的过程中，生成过敏毒素等一系列炎症介质，产生非特异性炎症，导致细胞变性坏死。在休克或严重创伤时，由于免疫球蛋白和淋巴细胞生成减少，网状内皮系统功能不足，中性粒细胞功能受损和活动异常，趋化性发生障碍；体内抑制性 T 细胞活动相对增加，这可能是由于巨噬细胞功能异常或巨噬细胞亚群间不平衡的结果；在严重感染病人的血浆中，可出现细胞免疫封闭因子，吞噬细胞功能抑制，血液内非特异性调理素，如纤连蛋白明显减少，均有利于感染蔓延，继而引起多器官衰竭。

(3) 激素与氨基酸不平衡：休克、创伤及严重败血症时，机体处于应激状态，体内有一系列神经液调节障碍，如持续较久就会出现体内激素的不平衡，从而可引起蛋白分解的激素，如胰高血糖素和皮质激素分泌增多。此时，外周组织(如肌肉)不能依靠氧化葡萄糖和脂肪取得能量，而有赖于蛋白分解和支链氨基酸的氧化，致使支链氨基酸减少，而芳香族氨基酸及含硫氨基酸较多，后两者可在外周及中枢形成伪介质，如苯乙醇胺，当它们在中枢与去甲肾上腺素(真介质)等发生竞争性替代时，可引起肝昏迷。当外周神经末梢被伪介质代替时，可引起小动脉扩张，外周皮肤肌肉血管短路开放，出现高排低阻的血流动力改变，如果此种变化发生在肾脏，可引起肾功能不全，故近年来已有人使用含较丰富支链氨基酸的氨基酸混合物治疗 MOF，取得一定疗效。其机制可能是提高血中支链氨基酸浓度，促

使肝脏利用多种氨基酸混合物合成蛋白质,并借支链氨基酸与芳香族氨基酸、含硫氨基酸间的竞争,以减少后两者对脏器功能的损害。

(4) 内毒素的作用:MOF 的发生与感染关系十分密切,内毒素可直接损害器官功能,它也可影响血液动力学,造成重要脏器的低灌流状态,引起缺血、缺氧与微血栓形成。实验研究证明,内毒素能激活补体、使血管通透性升高,中性粒细胞聚集,后者可释放酶和有毒性的过氧化物,损害毛细血管并影响细胞线粒体功能。休克时内毒素或活菌可经小肠壁进入循环,而在腹膜炎病人则可自腹腔脓肿吸收内毒素,使全身出现中毒反应。

(5) 细胞代谢障碍:在 MOF 的病因(如休克、感染等)作用下,组织处于低灌流状态,细胞膜的缺氧性损害,使腺苷酸环化酶系统对多种激素反应性降低,同时,由于组织 ATP 含量降低,细胞膜通透性增高,cAMP、磷酸二酯酶活性增强等因素的作用,造成细胞内 cAMP 水平下降,进而影响到包括儿茶酚胺在内的许多激素的效应,引起代谢紊乱,使细胞进入全面抑制状态,而参与 MOF 的发生,有人提出在 MOF 的发病中儿茶酚胺－腺苷酸环化酶－cAMP 系统的异常可能起重要作用。

病理生理与临床表现　MOF 时体内多系统器官的功能代谢改变多样而复杂。各器官代偿能力及损害表现又不相同,故将病理生理变化与临床表现结合起来考虑,MOF 时各系统器官的改变如下:

肺功能衰竭　病人有明显呼吸困难、费力、肺顺应性和功能残气量降低,肺泡动脉血氧分压差增大,严重低氧血症,晚期出现紫绀。如 $paO_2 < 3.33kPa$,且必须借助人工呼吸器支持通气至少 5 日以上者,即可确定为肺功能衰竭。

肝功能衰竭　严重创伤、大手术或败血症时,肝细胞常因缺血或毒素作用而受损,出现黄疸和肝功能不全。其诊断标准为血清总胆红素 > 50μmol/L;血清天冬氨酸转氨酶和(或)丙氨酸转氨酶以及乳酸脱氢酶均在正常值 2 倍以上。

肾功能衰竭　休克等病理过程中,肾灌流量降低,持续肾缺血可导致肾实质受损,严重者出现肾功能衰竭。诊断标准为少尿或无尿、血清尿素氮(BUN) > 18mmol/L,血清肌酐 > 266μmol/L。但尿量及 BUN 易受肾前性因素影响,应注意分析。

胃肠道功能衰竭(即胃肠道应激性溃疡或出血)　诊断标准为危重病人突然呕血(24h 失血超过 400ml)、经内镜或手术证实胃粘膜表面充血、糜烂或有直径 10cm 的浅表溃疡。

心功能衰竭　相对来说,应激过程中并发心衰者较为少见。主要原因为长期缺氧、酸中毒。诊断标准为突然发生低血压、心脏指数低于 $1.5L/(min \cdot m^2)$[正常成人为 $3L/(min \cdot m^2)$],无心肌梗死的证据;同时心脏对正性肌力药物不起反应。

凝血功能衰竭　出现弥散性血管内凝血(DIC),凝血酶原时间超过 15s;纤维蛋白原 < 1.5g/L;纤维蛋白降解产物(FDP) > 200mg/L;血小板计数 $150 \times 10^9/L$ 以下。

脑功能衰竭　少见,一般指中枢神经功能紊乱,反应迟钝或昏迷。

各器官系统出现衰竭的顺序各家报道不同,一般认为发生次序为:肺衰、肝衰、肾衰、胃肠道应激性溃疡或出血,少数累及心脏和大脑。衰竭的器官、系统及其涉及的数目,均与病人死亡率有一定关系。

影响 MOF 发生的因素　影响 MOF 发生的因素甚多,其中病人发病前的器官功能状态十分重要,当体内有一个或多个器官功能低下时,其 MOF 的发生率要比正常人高。患有血管阻塞性疾病、慢性阻塞性肺疾病、肝损伤、器官移植引起的免疫抑制,心脏疾病等病人,其 MOF 的发生率也比正常人高。此外,营养不良、蛋白质代谢障碍及低蛋白血症者均易患 MOF。

MOF 时各脏器功能障碍的发生发展互有联系,例如,肝功能不全时,醛固酮代谢受阻,血中醛固酮浓度升高,保钠、排钾作用增强,造成体液潴留和血钾降低,这些变化易导致心、肾功能衰竭。急性呼吸衰竭时,肺血管阻力增加,右心负荷增加,导致右心衰竭。肾功能衰竭时,胃泌素和胃酸分泌增加,故上消化道出血的发生率较高。机体抗感染能力降低易发生败血症,败血症时胃内 pH 降低,不易被抗酸药中和,所以应激性溃疡的发生率增加。

死　　亡

死亡

死亡(death)是生命活动不可逆性的完全停止。新陈代谢是生命活动的基本象征,所以人体一旦新陈代谢停止了,生命活动随之而终止,死亡即发生。

传统的死亡观念是心跳、呼吸不可逆性的停止。《素问》中早有"脉短气绝死"的论点。但近年来,由于科学技术的飞跃猛进,机械心肺机复苏的有效应用,以及器官移植的迅速发展,提出了"脑死亡"的概念,认为:人的全脑一旦发生死亡,就再没有复苏的可能。所以在评价临床心肺机复苏是否必需或有效时,必须作脑功能和脑血管的检查。

死亡过程 死亡是一个渐进过程,即生命由活动到完全停止是一个逐渐发展的过程。了解这一过程,对临床抢救某些病人,对法医师推断死亡时间,都有重要的实际意义。长期以来,以心跳、呼吸功能的停止作为死亡的标志,所以按其发展过程的表现,将死亡过程分为三期:

濒死期 是死亡的初期阶段,因其在临死前面部常呈苦闷状态或肢体躁动,所以又称挣扎期。此期体内各系统的功能已出现较为严重的障碍。中枢神经系统在脑干以上部位,已处于深度抑制状态,出现昏迷,意识模糊或消失,反射减弱、迟钝,以视力消失最早,听力尚存在。心跳缓慢,血压下降,呼吸微弱,可出现潮式呼吸。有时手足搐搦、痉挛。最后躁动减弱而肢体松软。濒死期由于死因不同,持续的时间也各异,可从数秒至数小时。如因脑干、心脏的外伤致死,或高氰、氰化物中毒等急性死亡,其濒死期较短或缺如,而慢性病死亡者则较长,可达数小时。生命活动在濒死期尚可逆转,若能及早消除病因,或及时采取有效的复苏措施,尚能挽救部分患者的生命,不然,则进一步发展为临床死亡期。

临床死亡期 又称个体死亡期,主要是心跳和呼吸功能的停止。此期中枢神经系统的抑制过程已由大脑皮质扩散到皮质下部位和脑干,延脑处于高度抑制状态,出现瞳孔散大,对各种刺激已不起反射性反应。在血液循环中断后,体内的氧储存量仅能维持大脑皮质功能约5—8min,此即为临床死亡期所能持续的时间。在此短暂的时间内,若能及时采取急救措施,某些病人尚有复苏的可能。在此期间,作为统一的机体虽已死亡,但构成人体的细胞、组织和某些器官仍保持着一定的生命活力,对刺激尚有一定的反应,若能及时取出器官、组织、细胞还可以进行器官移植和组织细胞培养。

生物学死亡期 是全身各器官、组织细胞不可逆性的死亡,故又称细胞死亡期。细胞显示糖原消失,线粒体肿胀破碎、结构消失,继之细胞核浓缩、碎裂、溶解,最后细胞在酶的作用下,出现自溶、结构模糊消失。因为各种细胞的新陈代谢不同,对缺氧的耐受性各异,所以其死亡的先后顺序也不同。脑细胞死亡最早,在生物学死亡期之前就已发生。其次为胰、胃肠、心、肺、肝、肾等器官的细胞。器官的实质细胞死亡先于间质细胞死亡。随着生物学死亡过程的进一步发展,相继出现尸斑、尸僵等早期尸体变化。

死亡是一个连续的过程,虽人为的分为三期,但其间并无截然的界限,各期表现可能有交叉。这个分期是按心肺停止作为死亡标志而拟定的,自脑死亡作为死亡标志的新概念提出并逐渐被公认后,死亡过程的分期有待重新拟定。

死亡分类 常见的分类是根据死亡的原因、性质而将死亡分为自然死亡和非自然死亡两类。

自然死亡 又分:①生理性死亡,即衰老死亡。按生物学规律,人的自然寿命应为140—150岁。寿终是人体生命器官衰老退化和功能衰竭的必然结果,但如此高龄的死亡,实属罕见。一个人的一生中,常因内外环境中各种有害因素的干扰而致早亡。②病理性死亡,是由于各种理化或生物性致病因素所造成的死亡。③猝死,是指貌似健康而实有潜在性疾病但无明显症状的人,突然发生急速意外的死亡。这类死者,常引起猜疑或纠纷,所以有必要进行尸体解剖,明确死因,以释疑虑。

非自然死亡 又称暴力性死亡,是来自人体之外的暴力因素所造成的死亡。暴力的类别有:①根据暴力性质不同而分物理性、化学性、生物性等三类。物理性的包括机械性损伤和窒息致死,高、低温致死,电击死等;化学性的是由各种外源性的化学毒物中毒所引起的死亡;生物性的如被毒蛇咬死,细菌性食物中毒致死等。②根据暴力施加的方式不同可分他杀、自杀、意外或灾害性致死等。

严格区分自然死或非自然死,是医务和法医工作者的重要任务。在认定暴力性致死后,还应进一步鉴别是他杀、自杀,抑或灾害性、意外性致死。只有明确地排除了非自然死后,才能认定自然死亡;只有明确地排除了他杀死亡后,才能认定自杀死亡。

死因分析 一份全面的死因分析的诊断(鉴定)书,应包括死亡原因、死亡机制两项内容,必要时还应增加死亡方式的内容,然后进行周密翔实的分析归纳,方能作出正确的死亡结论。

死亡原因 凡致命性的疾病或外伤即为死亡原因。死因又分:①主要死因,是指引起死亡的原发性疾病或具体的外伤、中毒、窒息等。如肝癌、脑外伤、氰化物中毒等具体的外伤或疾病。所以在分析死因时,应首先明确作出何种致命性疾病或外伤为其主要死因的诊断。若在死者身体上发现有多种疾病或多处创伤,还应确定何者是致命性疾病或创伤。②直接死因,是

主要死因(疾病或外伤)的致命性并发症,但不是独立的疾病,如出血、栓塞、中毒、休克、水肿等。所以在诊断(或鉴定)书中,既要写明主要死因的具体疾病或外伤的名称,又要写明与之相关的直接死因的具体并发症,如胃溃疡穿孔引起弥漫性腹膜炎,左胸部锐器刺破心脏引起大出血死亡等。③诱因,有情绪激动、争吵、打架、过度喜怒和劳累、酗酒等,对体内已有潜在性疾病的患者,可能诱发其疾病加剧,甚至死亡。总之,在分析死因时,不能以疾病的某一症状或病变作为死因,因为症状或病变仅是原发疾病或外伤的直接后果,如脑出血,既可由外伤引起,也可能是高血压伴脑动脉粥样硬化的结局。

死亡机制　是疾病或外伤所引起的与生命活动不相适应的生理、生化过程的紊乱或障碍,如酸、碱中毒、败血症、毒血症,以及脑、心、肺、肾等功能衰竭等。死亡机制是多种多样的,但最基本的机制是血循环的严重障碍,即心、肺、脑功能的严重障碍。维持血循环的任何环节发生障碍即可导致死亡

死亡方式　在确定死亡原因和阐明死亡机制的同时,有时还应明确死亡方式,即死亡是如何得以实现的。明确死者系生理性死亡,还是病理性死亡?抑或暴力性死亡?是暴力性死亡属哪一类死亡?

在分析死因时,常遇到死者既有器质性的病变,又有暴力性创伤,此时应根据伤与病两者的轻重程度、发生先后、因果关系以及对生命器官功能的危害程度等,进行周密的比较分析,明确两者之间何者是主要致死原因,或是合并死因。审慎权衡,以作出正确的死因结论。

脑死亡

脑死亡(brain death)是全脑性死亡,即包括大脑、小脑、脑干在内的脑功能完全丧失,并出现不可逆的形态改变。脑死亡常原发于脑组织的严重损伤、出血、炎症、肿瘤、血管畸形以及其他原因引起的脑水肿、脑压迫、脑疝等;也可继发于心、肺功能严重障碍或停止。脑死亡是脑先死亡,然后出现心、肺功能的停止。脑死亡后,至今尚未见复苏成功的病例报道。但心、肺功能停止若发生在脑死亡之前,如能及时采取有效的复苏措施,尚有复苏希望。所以正确认识脑死亡,既可争取在脑死亡之前的有效抢救,又可对复苏预后作出评价。

诊断标准　60年代前已提出脑性死亡,1968年哈佛大学医学院提出"不可逆性昏迷"作为脑死亡的标志后,各国学者相继提出不少的诊断标准,但皆大同小异。综合分析其共同要点,脑死亡的诊断标准:①患者处于不可逆性深度昏迷,大脑反应性消失,对最强烈的疼痛刺激也无反应。②无自主呼吸(全靠呼吸机维持)。③脑反射消失,包括两侧瞳孔对强光反射、角膜反射等。④两侧瞳孔持久性散大,直径大于0.5cm。⑤脑电波平线化(即等电位脑电图)。⑥脑循环停止。

脑死亡的检查　诊断脑死亡的方法较多,简便易行而常用的方法有:①脑超声波检查,不显示脑动脉搏动的反射波,这是简便灵敏的方法。②脑电图检查,出现平波或等电位脑电图,表明脑组织已出现不可逆的病理变化。但需排除中枢神经系统抑制药物中毒等。③阿托品试验,静脉注射阿托品1—5mg,心电图观察记录5—15min,脑死亡者无反应。阳性反应心跳加快,较原来可增20%—40%。④变温和眼球震颤试验,在耳内灌注冰水,眼球不震颤者为脑死亡。因为脑死亡后,脑干的前庭通路已完全破坏,故对变温试验不起反应。此试验较灵敏可靠。⑤其他,脑血管造影显示脑循环已停止;放射性核素诊断为冷脑区;脑脊液乳酸测定等。

病理变化　从临床已确诊为脑死亡的巨体和组织学检查中发现:大脑皮质淤血水肿,血管扩张,红细胞淤塞,围血管性出血,脑软化,弥漫性坏死灶,神经细胞弥散性局灶性消失;间脑水肿、灶性坏死;小脑灶性坏死,浦肯野细胞和颗粒细胞层较为明显;脑干神经细胞出现不同程度的弥散性坏死灶。脑组织的坏死灶周围炎性反应并不明显,提示坏死灶的发生与脑供血不足和缺氧有关。

确定脑死亡的意义　脑死亡概念的提出是现代医学科学发展的必然产物,是关于死亡观念的转移,即从传统的心肺死亡转移至脑死亡。因此,对脑死亡应有共识:脑、心、肺都是人体的重要生命器官,但心肺仅是效应器官,并不代表人的个体特性,而脑是人的思想、意识、智能,感情等功能的活动中心。在现代医学水平和医疗条件下,脑死亡一旦发生,就无复苏成活的可能,但在心肺机的支持下,心肺功能却能长期保持。所以心跳停止,并不表明人体必然死亡;相反,心肺功能得到人工维持,也不表明人体必然生存。所以研究和确定脑死亡的积极意义在于:①临床对某些患者(除脑死亡的原发伤病外)的有效抢救,必须争取在脑死亡之前进行。②对抢救复苏措施可作出正确评估,决定是继续进行,还是停止。③有利于器官移植工作的开展。医学科技的进步,促进器官移植的迅速发展,所以对供体的要求日益迫切,而供体需从活体或尸体上取材。尸体器官愈健康愈新鲜,移植器官的成活率就愈高,因此必须尽早作出脑死亡的诊断,尤其以脑循环业已停止而体循环尚存在的供体为最好。目前以脑死亡作为死亡的标志,已在许多国家中得到承认和接受,有的已有法律条文规定。

心脏死亡

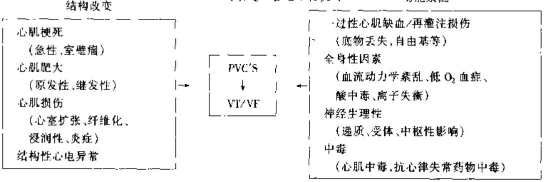
心脏死亡(heart death)是指由各种原因引起心脏

先呼吸停止发生不可逆转停跳的死亡。心脏死亡至今仍是最常见的死亡形式，且大多数以猝死形式发生，又称心脏猝死(sudden cardiac death,SCD)。据统计资料表明，40—60岁年龄组男性猝死者，30%为心脏猝死，其中70%—90%为室颤所致，余为心跳骤停，少数为其他突发的心血管疾病，如不可复性泵功能衰竭、主动脉瘤破裂、心包填塞、肺动脉主干栓塞及心脏外伤等。世界卫生组织及美国心脏病学会曾建议，SCD应仅限于由心脏电不稳定所致、不能复苏或复苏无效的原发性循环骤停、且无其他严重心脏疾病者。心脏猝死从开始出现症状至进入死亡的时间间隔，以往认为24h或6h，近年多上张为1h。

死亡原因　80%—90%SCD病例证实有严重冠状动脉病变，内20%并发急性心肌梗死。其余为扩张性心肌病，瓣膜病，高血压性心脏病以及多见于年轻人的特发性肥厚性心肌病，先天性心脏病，预激综合征，Q－T延长综合征，心包填塞，心肌炎，浸润性心肌病，原发性传导系统退行性变，二尖瓣脱垂及心脏外伤等。

死亡机制　表示：不同原因心脏疾病及功能紊乱中单个或多个因素协同作用导致心脏电不稳定，引起多发性室性早搏(PVC'S)→室速(VT)或室颤(VF)是导致SCD的共同途径。

SCD时引起心脏电不稳机制



心肌供血突然中断　尸检结果表明，约74%SCD病例在冠状动脉硬化基础上，合并新鲜血栓形成。发生急性心肌梗死后，缺血心肌在修复后广泛的纤维疤痕，使正常心电传导发生障碍，而心梗区的延迟传导又可激活周围组织产生折返冲动；持续的冠状动脉痉挛使心肌暴露于一时性缺血或再灌注双重"威胁"下，并诱发血小板凝聚、血栓形成，启动致死性心律紊乱；于此同时，还引起一系列生化和代谢改变：底物丢失(如心肌糖酵解能力丧失，糖原及ATP的丧失)，pH＜6.0，cAMP含量增高，游离脂肪酸及有害代谢产物(超氧阴离子等自由基)等堆积，以及离子失衡(细胞内K^+下降，细胞外液K^+升高)等，导致心肌细胞膜损伤，使心肌对室速/室颤敏感性增高，最后诱发致死性心律紊乱。

左心室舒张功能障碍　任何原因的高度左心室肥厚，无论是特发性肥厚性心肌病、高血压性心脏病或严重的主动脉瓣病等，具有潜在致死性心律紊乱的易感性，均易诱发SCD。极度肥厚的左室，特别是非匀称性肥厚，肌壁僵度增高，顺应性下降，致左心室舒张功能障碍，左心室充盈不足，搏出量下降，和(或)冠脉灌注不足，导致急性供血不足，诱发SCD；特发性肥厚性心肌病常因顽固性室性心律不齐、心率过缓、伴有(或)无房室旁路的室上性心律不齐，导致房室传导过速、室性纤颤或传导阻滞，突发SCD或心跳骤停。

传导系统病变及功能障碍　各种原发或继发的传导系统病变累及传导组织时，均有诱发SCD或心跳骤停的潜在危险，按发病率高低次序有：原发性双侧束支纤维化(Leneger型)，缺血性心脏病，原发性心肌病，主动脉瓣钙化，先天性心脏病伴传导系统发育异常，浸润性心肌病、心肌炎(浸润性或肉芽肿性炎)，窦房结或房室结小动脉病(angiopathy, James)，原发性房室结间皮瘤是唯一累及心脏传导组织，引起SCD的心脏原发性肿瘤。各种心脏疾病累及传导组织的形态学定位：(1)窦房结：①窦房结(或房室结)小动脉病(angiopathy)。②缺血性心脏病(偶见)。(2)房室结或希氏束主干及其分支：①原发性双侧束支纤维化。②浸润性心肌病。③主动脉瓣钙化。④先天性心脏病并发传导系统发育异常。⑤房室结间皮瘤。⑥炎症性病变(心肌炎、梅毒性树胶肿等)(3)希氏束末梢分支：①缺血性心脏病。②原发性心肌病。③心肌炎。

神经体液性调节机能障碍　生理情况下，下丘脑－垂体－肾上腺系统及交感肾上腺系统，对心脏代谢舒缩功能起重要调节功能。精神创伤(极度惊吓、恐惧等)、情绪紧张焦虑，以及过度体力劳累时，体内一时性儿茶酚胺增高，是对缺血性心脏病和其他心脏疾病的急发和SCD诱发常见的高危因子。研究资料表明，急性心肌缺血15min后，位于血脑屏障毛细血管上的儿茶酚胺降解酶活性下降，使下丘脑儿茶酚胺含量升高，神经分泌细胞嗜水性增强，从而影响神经冲动传递及适应性反应；用组化方法显示SCD尸体的心脏自主神经丛，结果表明，心肌内肾上腺素源神经末梢发生退化(involution)、递质分泌减少，局部出现灶性去交感(focal pathologic desympathization)，并伴随出现受体功能障碍及心肌对儿茶酚胺敏感性增高。

肺脏死亡

肺脏死亡(lung death)又称呼吸性死亡,是指以呼吸停止为直接原因而又先于心脏停搏所引起的死亡。呼吸停止后,肺内尚贮有约1L的氧量,心脏仍可借以跳动,俟此氧量于3—4min完全耗尽后,因严重缺氧而相继出现心跳停搏和脑死亡。但若呼吸器官有病变或部分功能障碍时,肺内氧含量原本不足,呼吸停止后,心跳即随之停搏。所以肺脏死亡时,呼吸停止是原发的,而心跳停搏是继发的。

肺脏死亡的病因 ①肺部病变,肺炎、肺结核、肿瘤、肺气肿、肺水肿、肺栓塞、弥散性血管内凝血等。②肺动脉栓塞。③呼吸道阻塞,如异物、溺液等阻闭气管,缢颈、勒颈等的颈部压迫。④胸腔病变,气胸、血气胸、大量胸腔积液、胸膜增厚粘连等。⑤胸腹部同时受重物压迫。⑥呼吸中枢受压、麻痹。⑦胸部和肺脏或延脑创伤等。⑧麻醉过深。⑨肌肉松弛剂或触电等所引起的呼吸肌功能障碍。

肺脏死亡的机制 无论呼吸器官的病变或呼吸中枢的病变,均可导致肺通气的严重障碍;再者这些病变,尚可阻碍肺泡与血液之间的气体弥散,或使肺泡通气量与肺血液灌流量的比例失调,终因动脉血氧分压、氧含量和血红蛋白氧饱和度的极度降低,导致严重缺氧而死亡。

肺脏死亡的尸体检验 可见:①颜面、口唇、指(趾)甲紫绀。②眼结膜、浆膜、粘膜下的淤点性出血。③血液暗红色呈流动性不凝固。因慢性病变而致肺脏死亡者,常伴有生前代偿性和失代偿性的病变,如血液中红细胞增多,肺动脉因充血而扩张,右心室肥大等。死后生化检验,血液的氧含量显著降低,这是肺脏死亡有别于心脏死亡的重要指征。

猝死

猝死(sudden death)又称急死,是指貌似健康而无明显病症的人,由于其潜在性疾病或功能障碍,突然发生急速意外的自然死亡。

猝死的特征 ①猝死的时限,尚无统一的意见,但一般认为,从开始感到不适或出现症状到死亡,以24h为时间限度。也有部分猝死的过程十分急速,仅几十秒钟,则称为即时死。②意外性,猝死的发生常出乎意料,易引起许多猜疑,所以猝死的意外性更显重要。③诱因,有些猝死的发生常有明显的诱发因素,如游泳、登山、斗殴、过度劳累;再如狂喜、惊吓、愤怒、争吵等精神紧张、情绪激动诸因素,对患有潜在性心血管疾病者,可因之而加重心脏负担,引起心肌缺血,诱发心律失常或心力衰竭而突然死亡。此外,过冷过热、暴饮暴食、酗酒等,对某些潜在性疾病也可视为危险的诱因。但猝死也可发生于安静的状况下,如睡眠中的死亡。

猝死的原因 各系统疾病均可引起猝死(见表)。

猝死的死因统计

死因	报告者(例数)		
	杨清玉 (542)	东京都监察医务院 (1407)	Lucke (275)
心血管系统疾病	48.5	53.7	38.0
中枢神经系统疾病	16.2	19.6	18.0
呼吸系统疾病	17.0	11.2	21.0
消化系统疾病	7.1	5.5	14.0
泌尿生殖系统疾病	3.0	(同上)	4.0
其他	8.2	10.0	5.0

注:表内各系统疾病后数字均为所占百分率(%)

如表所示,引起猝死的各系统疾病,以心血管系统者居首位,常见的有冠心病、高血压心脏病、心肌炎、心肌病、心血管畸型等疾病。其次为中枢神经系统或呼吸系统疾病,前者如脑出血、脑梗死、流脑、乙脑、脑膜炎等疾病;后者有肺炎、肺结核等疾病。消化和泌尿生殖系统的疾病相对较少,常见者有急性出血性胰腺炎、尿毒症、异位妊娠、羊水栓塞等疾病。不同年龄组引起猝死的疾病也有差异,婴幼儿以呼吸系统疾病最为多见;青壮年以后,则以心血管系统疾病为主。此外,至今尚有原因不明的猝死,如婴幼儿猝(急)死综合征,青壮年猝(急)死综合征等。

猝死尸体检验的意义 猝死的发生,既突然急速,又出乎意料,所以常有各种猜疑,因此对猝死尸体的检验,有着查明死因、澄清猜疑的实际意义。检验时,应先了解情况,如死前有无不适或任何病症,有无过敏史,有无与猝死有关的诱发因素等。其次,应做尸体解剖,这是查明死因的必要措施。猝死一般属自然性死亡,必有引起猝死的潜在性疾病。但也偶有投毒、伤害等外力因素参与猝死疾病的可能性,此时需进行死因分析,其中何者为致死的主要原因,以及其相互间的关系。此外,猝死的尸体检验,尚可了解各系统疾病引起猝死的分布情况,探讨猝死发生的机制,丰富相关学科的内容,提高猝死的防治水平。

窒息

凡呼吸受阻,人体生命活动所必需的氧气减少或完全停止,影响气体交换,致器官、组织细胞缺氧和二氧化碳(CO_2)潴留,发生代谢障碍、功能紊乱和形态改变的过程称为窒息(asphyxia)。呼吸有内呼吸、外呼吸之别,因此凡肺循环与外界空气之间的气体交换过程

障碍而发生的窒息称为外窒息；而体循环与组织细胞之间的气体交换过程障碍所发生的窒息称为内窒息。严重的窒息可危及生命，因窒息而死亡的称为窒息死亡。

窒息的类型　根据窒息的原因可分为：①病理性窒息，呼吸道和肺部疾病、血液病、心血管疾病、尿毒症等疾病，严重者均可导致外（或内）窒息。②中毒性窒息，因毒物的作用，有的能使血红蛋白变性，如一氧化碳中毒时与血红蛋白结合成为碳氧血红蛋白；亚硝酸盐和苯胺中毒时，使血红蛋白转变为高铁血红蛋白，均可使血红蛋白失去携氧能力而致组织缺氧；有的能使细胞色素氧化酶的功能减退消失，妨碍细胞正常呼吸，如氰化物中毒；有的能改变细胞膜的通透性，降低对氧的交换，如氯仿、四氯化碳中毒。以上毒物均可致组织细胞缺氧而发生内窒息。③新生儿窒息，如胎盘供血障碍，脐带受压、胎盘早期剥离等，可引起胎儿在宫内缺氧而发生内窒息。④电性窒息，因触电或雷击使呼吸肌强直，或电流作用于呼吸中枢使之麻痹。⑤空气中缺氧性窒息，如被困在塌陷的坑道或防空洞内，空气中氧气被逐渐耗尽；又如迅速到达高山之巅或高空中，因空气中氧气稀薄而致外窒息。⑥机械性窒息，由机械性外力作用于颈项部、胸腹部，或阻闭呼吸孔、道，妨碍呼吸而引起外窒息。本条目仅阐述因呼吸道受阻所引起外窒息的有关改变。

窒息的过程和表现　由于各种因素使呼吸道受阻，妨碍外呼吸的气体交换，人体因缺氧而出现窒息症状乃至死亡的过程中，各系统包括呼吸、循环、神经、肌肉等均可出现不同程度的改变，但以呼吸系统的改变更为明显。

呼吸功能障碍　几乎所有的外窒息均出现缺氧和 CO_2 潴留的症状。根据临床表现可分为六期：①窒息前期，呼吸受阻后，因体内尚有余氧可以利用，所以最初尚不显示任何症状，此期约持续半分钟。但也有个体差异，如经过训练或擅长游泳者持续 1min 以上。②吸气性呼吸困难期，因缺氧和 CO_2 潴留的血液刺激延脑呼吸中枢，致呼吸加深加快，吸气强于呼气，呈喘息样呼吸。此期约持续 1—1.5min。③呼气性呼吸困难期，因体内 CO_2 持续性增多，刺激迷走神经，反射性地引起呼吸运动加剧，呼气强于吸气，渐次变为惊厥性呼吸运动，出现全身惊厥。此期不超过 1min。④呼吸暂停期，呼吸中枢由于严重缺氧而深度抑制，呼吸变浅变慢而出现暂停。此期血压下降，心搏非常微弱，约持续 1—2min。⑤终末呼吸期，呼吸中枢即将衰竭，呈间歇性张口深吸气，鼻翼翕动，经数次间歇性深呼吸后，呼吸停止，瞳孔散大，肌肉松弛，此期约持续一至数分钟。⑥呼吸停止期，呼吸已停止，但仍有极微弱的心搏，其持续时间因人而异，由数分钟至十数分钟。

呼吸功能障碍各期的时间长短和其表现明显与否，因个体不同而有差异，年老体弱者持续时间较短。正常人体内氧储备量很少，约 1500ml。静息时每分钟氧耗量 200—300ml。所以窒息缺氧全过程所经历的时间约为 5—8min。若在窒息初期的 3min 以内，进行人工呼吸抢救，尚能完全复苏；经 4—5min 时仍有复苏的可能；但若经 8—9min 后，则无复苏的可能。

神经系统功能失调　脑神经细胞对缺氧非常敏感，在窒息发生后 1—2min 内，意识即可丧失，不能作有意识的活动。渐次出现阵发性痉挛、全身性惊厥，或全身强直性痉挛，严重者可出现角弓反张。一般认为，完全阻断氧供后的 6—8min，即产生不可逆性的脑组织损伤。

血液循环障碍　在吸气性呼吸困难期，由于剧烈的吸气运动，致胸腔负压增加，回心血量增多，肺血管床及右心均充盈血液，大静脉高度淤血，出现典型的窒息征象——颜面淤血、肿胀、发绀，此时心搏开始变慢。至呼气性呼吸困难期，肺内部分血液注入左心和大动脉，血压上升。胸腔内器官可因毛细血管破裂而发生点状出血。此后心肌陷于疲劳，心搏渐弱，频率渐减，血压明显下降。心肌对缺氧相当敏感，仅次于脑。窒息初期，冠状血管代偿性扩张，心肌血量可增加 4—5 倍。但当动脉血氧饱和度低于 80%时，心肌细胞因氧供不足而致代谢功能障碍，心肌细胞膜电位降低，心电改变，传导性降低，心律不齐。当窒息严重而失代偿时，心肌细胞乃出现不可逆性损伤。

肌肉功能失常　脑神经细胞窒息缺氧时，意识迅速丧失，肌肉软弱，不能完成自主性动作。在呼性呼吸困难时，尚出现全身性惊厥。

窒息的后果是全身组织的缺氧，上述各主要器官组织细胞因窒息缺氧出现不可逆性功能障碍约经 5—8min 后，即发生窒息性死亡。

窒息尸体的形态学改变　尸体外表和内部器官均有不同程度的改变，但常因死者的身体状况、窒息类型、性质和过程不同而略有差异。窒息过程较长，则其改变也较明显。

体表改变　外窒息死者的体表改变有：①颜面部肿胀发绀，由于窒息缺氧，颜面部常淤血、肿胀、发绀，尤以面部、口唇、耳、指（趾）甲床等处的发绀较为明显。发绀乃因血液中的氧合血红蛋白转化为还原血红蛋白之故。发绀仅在死后不久观察到才有意义，若死亡已久，非窒息死者也因体内余氧耗尽而出现紫绀。②淤点性出血，多见于眼结膜穹窿部和颜面部皮肤。出血点呈暗红色、呈圆形、针头大小、孤立或融合。这类出血点是由于缺氧而血管通透性增高和血管内压升高等原因所致。③牙颈部出血，牙齿颈部表面出现玫瑰色或淡棕色出血，经酒精浸泡后其色泽更为明显，这对于认定腐败尸体有无窒息可能，具有一定的参考价值。④尸斑显著、出现早，窒息死者血液多不凝固，所以尸

斑出现较早，明显、广泛，呈暗紫红色。⑤其他，窒息死者在呼吸困难期往往发生惊厥，致体温升高，所以其尸冷也相应延缓。

体内改变　①血液呈暗红色流动性，窒息死者血液缺氧，所以呈暗红色。在死后1h内，血液尚有凝血倾向。但因窒息缺氧的血液中，含有丰富的纤溶酶，使纤维蛋白降解，血凝被阻止。原已凝固的小血块也被逐渐溶解，所以死亡2—3h后的血液完全呈流动性。②浆膜、粘膜下点状出血，点状出血常见于肺膜下和心外膜下，也常见于胸腺、甲状腺、小肠粘膜等内脏。其形状、大小、颜色，均与眼结膜下的出血点相似，最早由Tardieu于1866年首先描述，故称Tardieu斑。③内脏淤血，吸气性呼吸困难期胸腔负压剧增，使肺、右心和静脉系统高度淤血，血液回流困难，继而肝、肾、胃肠等出现淤血。尸检时常见右心扩张，充满暗红色流动性血液，而左心却较空虚。但脾脏因收缩而贫血。④肺水肿、肺气肿，在剧烈的吸气性呼吸困难期，胸腔负压剧增，肺扩张，肺泡膨胀，肺前缘可形成局灶性肺气肿。窒息死者由于肺高度淤血，可致肺水肿，窒息过程越长，水肿也越明显。有时水肿液与空气、呼吸道粘液相混合形成淡红色泡沫而涌出鼻孔、口腔之外。

组织学改变　显示缺氧性改变：①脑组织细胞对缺氧反应最为明显。缺氧6—8min后，脑细胞即出现不可逆性改变，大脑皮质和小脑浦肯野细胞肿胀变圆，尼氏小体溶解消失，胞浆液化，核固缩、破碎、消失，神经细胞和血管周围间隙扩大，小血管、毛细血管扩张充血，并见出血灶。②心肌对缺氧也甚敏感。心肌细胞混浊肿胀、胞浆和核内出现空泡，核细长、固缩，小血管扩张充血。③肺小静脉高度扩张淤血，肺泡壁毛细血管扩张充血，肺水肿、肺气肿明显。④其他，肝细胞混浊肿胀、核周围出现空泡；肾近曲细小管上皮细胞空泡变性。肝、肾有间质淤血水肿。

机械性窒息　由机械外力(暴力)阻闭呼吸器官致外呼吸障碍而发生的外窒息，因窒息而死亡者称为机械性窒息死亡。

因外力作用的部位和方式不同而分：①压迫颈部所致的窒息死亡有：缢死、勒死、扼死。②固体异物阻塞呼吸所致的窒息死亡称哽死。③同时压闭鼻孔、口腔所致的窒息死亡称捂死。④压迫胸腹部所致的窒息死亡称挤压死。

缢死　以绳索套绕颈(项)部，利用自身体重下垂作用，使绳套压迫颈(项)部所引起的窒息死亡称为缢死，俗称吊死。

死亡机制是由多种因素协同作用而引起的：①呼吸道闭塞，一般缢死的绳套压迫在颈部的舌骨与甲状软骨之间，使舌根闭塞咽喉，从而完全阻闭了呼吸道引起窒息死亡。15kg的重量压力即可压闭呼吸道。②压闭颈部血管，2—17kg的重量压力就可阻闭颈部的静脉、动脉，从而阻断了脑组织的血供。③颈部神经受压，绳套压迫颈部，可刺激颈动脉窦、迷走神经及其分支喉上神经，引起反射性的心搏和呼吸停止。

缢死的尸体变化除有一般外窒息缺氧的改变外，尚有绳套压迫颈部所遗留的皮肤损伤痕迹，称为缢沟或缢痕，它是缢死尸体具有特征性的形态改变。缢沟以颈前部重量着力部位的最深最明显，沿颈两侧斜行向后上逐渐变浅而消失，形如U字。缢沟显示暗红色、擦伤和出血点，并与绳套相适应的皮肤印痕。缢沟深部组织的改变：①胸锁乳头肌、胸舌骨肌、甲状舌骨肌等于绳套压迫处出现相应的凹陷痕迹，称为内缢痕，肌肉有局部挫伤和出血。②颈动脉内膜于颈内、外动脉分叉的下方出现1—2条横向裂纹，伴内膜下出血。③舌骨大角外1/3处常发生骨折，甲状软骨上角有时也见骨折。

勒死　又称绞死，是以绳索环绕颈项部，在交叉的两端，用手(或暴力)的力量向两侧拉紧压迫颈项部所发生外窒息性死亡。具有特征性的改变是勒绳压迫所形成的勒沟或勒痕。勒沟环绕颈项部呈闭锁形式，宛如O字形。勒沟呈暗褐色、擦伤伴皮下出血。勒沟中尚可见与勒绳表面相适应的花纹印痕，并留有勒绳上的附着物。勒沟的皮下和肌肉组织有出血，颈动脉内膜常无损伤。甲状软骨板和其上角、环状软骨常发生骨折的出血。勒死的机制与缢死者的基本相似，但因勒绳作用的位置和外力强度不同而略有差异：①勒绳常作用于甲状软骨或气管部位，绞勒压力分散于全颈项部。②被勒者常抵抗挣扎，所以勒颈项的压力时大时小，当压力小时，仅颈静脉血液回流受阻，而动脉却有少量血液流注，延缓了大脑缺氧的进程，所以窒息过程略长。

扼死　用单手或双手扼压受害人的颈部所发生的外窒息性死亡，又称掐死。扼死的机制和尸体的形态学改变，与勒死和缢死者的基本相似。其特征性的改变是颈部扼痕，它是扼压颈部留在被害人颈部的手指的指甲痕迹。指痕呈圆形或椭圆形皮肤擦伤和挫伤，指甲痕则是新月形或短线状挫伤。扼痕多在喉头两侧。如右手扼颈时，则在受害者的左颈部皮肤留有四指痕迹，而对侧有一拇指痕迹。如用左手扼颈，则扼痕位置相反。

捂死　用柔软物体压迫鼻孔、口腔而引起的外窒息性死亡。其死亡机理仅是气体交换被阻断这一单纯因素所引起，所以其过程较长，窒息改变也较明显，受害者的面部常不留任何痕迹。若以暴力强压时，常在鼻口周围留有擦伤、出血、指甲抓痕。尸体内外均有明显的外窒息变化。

哽死　异物堵塞呼吸道所引起的外窒息死亡。异物有果核、玻璃球、棉花球、纱布等。哽死的机制，除堵塞呼吸道外，当异物被强行塞入敏感的咽喉部时，常可

导致反射性的心搏骤停。受害者的口腔、咽喉部或气管等处常留存异物，伴有粘膜剥脱、粘膜下出血。异物尚可刺激粘膜发生喉头或声门水肿。

挤压死　重物压迫胸腹部严重妨碍胸式和腹式呼吸运动而发生的外窒息性死亡。如房屋倒塌、车辆翻覆、大树断落、人群过分拥挤或踩压胸腹部等。一般成人胸腹部受到40—50kg重物压迫，即可发生窒息死亡。重硬物体压在胸腹部时，可见表皮剥离、皮下和肌层出血，也可见挫裂伤和重物的压痕。严重者常有肋、胸骨骨折，心、肺、肝、肾、脾等器官的破裂，脑膜和脑组织淤血明显，也见出血。

机械性窒息死亡的检查　致死的因素和情况较为复杂，检验尸体时必须：①调查了解事故的真情实况。②尸体是否出现外窒息死者应有的征象。③颈项部、胸腹部、呼吸器官有无特征性皮肤损伤和痕迹，并确定其死亡方式和类型。

溺死

溺死（death from drowning）俗称淹死，系指呼吸器官吸入液体，影响呼吸功能所发生的外窒息性死亡。吸入的液体称为溺液。溺液多为江河湖海的水，或为酒、尿、羊水、血液、呕吐物等。溺死并不一定要全身淹没于水中，仅颜面口、鼻部被淹没而吸水足量的溺液亦可致死。

溺死机制　呼吸道、肺泡内吸入溺液，妨碍呼吸运动和气体交换，致体内缺氧，而CO_2潴留，从而引起外窒息性死亡。大量溺液使肺泡扩张，肺泡壁破裂。溺液可经肺泡上皮细胞间隙、淋巴管和断裂的肺泡壁进入肺毛细血管，经左心至体循环。溺液中的细微物体，如硅藻、浮游生物等也随血液面流入各器官；水中的细砂、小草等稍大些的物体，则沉积于细支气管和肺泡，加重了呼吸器官的阻塞程度。过去认为：溺死于淡水、海水者，其死亡机制并不相同，前者系低渗溺液可迅速渗人血循环，使血容量剧增，又因溶血而释放大量钾；而后者溺液为海水，盐分较高，体液从血液渗人肺泡，引起肺水肿、血液浓缩。故认为：前者系心力衰竭死亡，而后者是呼吸衰竭死亡。根据近年来的实验研究资料表明：溺死于淡水者，血容量增高10%—55%，paO_2下降6.6kPa，$paCO_2$升高2.6—4.0kPa；溺死于海水者血容量减少10%—18%，paO_2下降8.0kPa，paO_2升高2.6kPa，两者血清中钾、钠、钙、氯等含量在溺水之初虽各有升降，但在短时间内均各恢复到正常水平。所以结论是：不论溺于海水或淡水，其死亡机制皆由于缺氧和酸中毒，这一结论有助于对溺水者的急救。

溺死过程所经历的时间约5—8min。但在疲劳、惊慌等状态下，过程可缩短，而身体健壮者可适当延长。

溺尸改变　溺死属外窒息死亡，尸体呈一般外窒息的形态变化，诸如血液不凝固、眼结膜、浆膜、粘膜淤点性出血。此外，溺尸尚有其特征性形态变化。

尸表变化　①口鼻部蕈状泡沫，溺尸的口、鼻孔周围附有细小、均匀、白色的蕈状泡沫，宛如蟹沫。死者在溺水过程中，吸入的冷水刺激呼吸道粘膜，分泌大量粘液。由于剧烈的呼吸运动，使粘液、空气、溺液三者之间互相搅拌混合，乃形成富含粘液、稳定不易破灭、形似蕈而色如棉团的细泡沫。这是溺水过程中形成的，是生前溺死的形态凭证。②手中抓有异物，溺死者的手中常抓有水草、树枝、泥沙等水中物体，指甲内嵌有泥沙，这是临死前在水中挣扎时所乱抓到的。也是生前溺死的凭证之一。③其他，鸡皮样皮肤、手足皮肤的表皮手套样或袜套样脱落、尸斑浅淡、尸体浮沉等，可用以推断溺死所经历的时间。但这些变化，在溺尸、水中浸渍尸、抛尸入水的尸体上均可出现。

内脏改变　①肺脏呈水样肺气肿和溺死斑，两肺水肿明显，并有气肿区，呼吸器官内充盈与口、鼻部相同的蕈状泡沫，称为水样肺气肿，用以诊断生前溺死。还可在暗灰色的肺膜下，出现圆形、不规则、散在性出血斑，是溺水过程中，肺内压增加，肺泡壁破裂并有溶血的反映。②静脉、右心淤血，为暗红色不凝固的血液。左心血液比右心者更为稀释。测定左、右心血液的冰点、粘度、比重、血红蛋白量、红细胞数等均有差异。③生前溺死者，可在胃、小肠内检出溺液。④颞骨锥体内出血。⑤生前溺死尸的肺、心肌、肝、肾、骨髓、牙齿等组织中出现硅藻等浮游生物。

溺死尸体的鉴定　检查水中发现的尸体，主要明确：①溺尸的个人识别，应检查死者的服装、衣袋中的物品以及尸身上的疤痕、痣、畸形、头发颜色等。若已腐败，可取下颌骨，作牙特征和年龄鉴定。②是否为溺死，新鲜尸体，可从尸体检出溺死者的形态特征作出判断。若溺尸已破损或腐败，可检测骨、牙齿的硅藻。③溺死方式，是意外、或自溺、或他溺死可从现场、年龄、有无外伤等推断作出结论。

中毒死亡

因外源性化学物质以一定方式接触或侵入人体后引起中毒而导致的死亡称为中毒死亡（death of intoxication）。中毒死为非自然死亡，属于暴力致死。造成中毒死亡的外源性化学物称为毒物。

中毒死亡的发生　外源性化学物是否导致中毒死亡，主要取决于以下二方面因素。

毒物的毒性与危害性　毒物的毒性是指其引起机体损害的固有能力，一般地说，毒性越大的毒物，进入人体后中毒死亡可能性也大，但毒性与实际的危害性未必一致，危害性则是指毒物在生产、使用和清除过程中，损害人体的可能性。尽管可能造成中毒死亡的外

源性化学物很多，如工业毒物、农药、军事毒气、有毒动植物、医用药物等，实际造成中毒死亡的毒物多限于：①易于获取的用于自杀或他杀手段的化学物。如有机磷农药，催眠镇静药物，煤气以及战争中排放的军事毒气等。②在生活，生产劳动、医疗中使用、接触机会较多的一些化学物，如误食有毒的动、植物或被有毒动物损伤致死，医疗或非医疗错用或过量使用剧毒药品，生产中有毒物泄漏、污染或食品污染等意外事故

毒物进入体内及到达毒效部位的量　毒物进入机体后是否中毒致死，主要取决于真正起毒效作用的剂量，后者与接触或侵入机体的方式、包括作用途径、机体的状态特点、同时摄入的食物(或药物)有关，也与机体的排毒、解毒功能有关。例如，误食一定量砒霜后会中毒死亡，有时因摄入量过大，引起剧烈的胃肠道刺激导致呕吐，反使毒物得以排除，不一定死亡；含有溶血性皂甙的药用植物，口服不会出现溶血，而静脉注入则有溶血致死的危险；又如蛇毒含蛋白质或多肽类的毒素，被毒蛇的毒牙咬伤后，经皮肤、粘膜破损处进入人体，引起中毒可造成中毒死。反之，口服蛇毒，若口腔和胃肠道无损伤或溃疡，一般就不会发生中毒死亡，原因是消化液起了解毒作用。毒物到达体内后起毒效作用的量，通常与血液中毒物的浓度成正比，出现中毒时血中毒物的浓度称为中毒血浓度，引起死亡的血中毒物浓度称为致死血浓度。血中毒物浓度是反映是否为该毒物中毒致死的重要指标。不同毒物的致死血浓度不同，同一毒物，由于各种因素的影响，致死血浓度的量值也可在同一范围内波动。此外，中毒死的发生还与个体差异等因素有关。

中毒死亡的特点　有以下几方面：

(1) 中毒病例死亡前的症状和病程变化多缺乏特征性。如一氧化碳、酒精、催眠镇静药物等中枢神经抑制剂中毒严重时都处于昏迷状态；多种有毒动植物、农药、重金属盐类、腐蚀刺激性毒物对胃肠道都有刺激症状。有些毒物中毒时尚有一定的特殊症状，如某些有机磷农药中毒者，其呼出气或呕吐物有特殊蒜臭味；甲醇、硫酸二甲酯、氯喹等中毒都会产生视力障碍等。

(2) 中毒死者往往病史不详，尤其是死前昏迷不醒，又无旁人提供材料者，甚至少数被害者还被制造了假象，较难判断。

(3) 急性中毒者，大多病程发展快，常死于重要脏器的功能衰竭，如心血管系统，呼吸系统及中枢神经系统的功能衰竭而死，一般无明显的器质性变化；在慢性，迁延性中毒死者中可发现重要脏器的器质性病变。

(4) 中毒死亡的原因常涉及到法律责任，故对其死因必须鉴定。

中毒死亡的机制　各种毒物的中毒机制各不相同，有的毒物中毒机制还未十分明了，但最终导致死亡的多是直接或间接地严重损伤了呼吸，心血管及中枢神经系统，造成机体氧循环的严重障碍而死，一般有以下几种可能：

(1) 物理或化学的作用　惰性气体，酸碱性、刺激性化学物由于直接造成缺氧或腐蚀、刺激导致呼吸道阻塞，窒息死亡。呼吸道或消化道被损伤后，又可加速毒物的吸收。

(2) 生化代谢过程　毒物经各种途径吸收后，通过下列一系列生化过程对组织或器官造成损伤，严重损伤者即可导致死亡。①直接破坏重要组织器官的功能，如喉头水肿、支气管痉挛、呼吸肌痉挛及严重肺水肿等可导致急性呼吸功能衰竭致死，直接对毛细血管和心肌有毒性的毒物，可致循环衰竭而死。②毒物与酶作用，毒物与酶作用后，正常代谢即被扰乱，并影响到神经传导递质的正常功能，血液和组织细胞对氧的传递和利用，体内物质代谢的紊乱等，严重时即造成死亡。例如一氧化碳、氰化物中毒使细胞呼吸急速停止，机体组织缺氧，而脑细胞对缺氧最为敏感，即可造成呼吸及心力双重衰竭而死；又如氟乙酰胺可参与三羧酸循环导致“致死合成”使中枢神经系统及心脏功能被严重损害而死。③毒物对机体其他成分作用，如芥子气，除直接引起接触部位糜烂外，经吸收后可直接与核酸分子作用，破坏核糖核酸代谢，使细胞变性坏死而中毒死亡。④继发性导致机体氧循环的严重障碍而死，其机制类似一般重症疾病的发展。

中毒死亡病例的鉴定　由于中毒死属于非自然死亡，其死因的判断涉及法律责任问题，故对于中毒死亡的病例必须进行鉴定。中毒死的鉴定可从以下几方面进行：①从死前临床症状、病史以及其他资料进行推测分析。②尸体的检查：包括尸体外表检查，尸体的病理检查等。一般急性中毒死无明显的形态改变，只有呼吸、循环所致的非特异性、终末性低氧血症的表现。少数毒物中毒及迁延性中毒死者可发现较明显的病理变化，如脑苍白球部对称性软化灶常见于迁延时间较久的一氧化碳或巴比妥类中毒。慢性中毒死者，病理变化较为明显，较易判别。③毒物分析鉴定。毒物分析是判断是否中毒死，是何种毒物中毒致死，以及该种毒物是否已达致死浓度的直接依据，但又受到检材的采集，保存，运送，检验分析手段和技术水平等诸多因素的影响，必须慎重决断，作出准确的结论。

安乐死

安乐死(euthanasia)，是指以现代的医疗技术条件无法治愈某些身患绝症的病人，可按其自愿，用科学方法使之安详舒静而迅速地结束其生命。安乐死一词，源自希腊文 Euthanasia，意即无痛苦的死去。安乐死是一种具有特殊意义的死亡方式，某些患不治之症的病人，难忍病痛的折磨，自愿要求能早日解除痛苦，而安

逸迅速地离开人世。安乐死是用药物或其他有效的科学方法,加速实现患者愿望的一种临终处理。它不是决定生与死,而是决定死亡时刻是痛苦折磨的过程,还是安详舒静的过程,其目的是通过人工调控,避免患者在精神和肉体上的痛苦折磨,使死亡过程呈现一种理想状态,达到舒适幸福的感受。

安乐死的对象　根据现有资料,可以实施安乐死的对象有:①患晚期癌症,毫无治愈希望者。②濒临死亡的重伤者。③重要生命器官严重衰竭而不可逆者。④植物人。⑤严重缺陷或畸形的新生儿。⑥深度昏迷无治愈希望者。

安乐死的方式　可分为医疗和患者两方面:

医疗方面　安乐死方式又分为:①积极安乐死,又称主动安乐死,即根据患者本人的意愿,积极主动地用药物或其他有效的科学方法,以加速患者在安适无痛苦的状态下死去。这类方式还可分为有意和无意的两种,前者又称直接安乐死,其本意就是加速患者的死亡;而后者又称间接安乐死,其本意是解除患者的痛苦,患者的死亡则是解除病痛中的副效应。②消极安乐死,又称被动安乐死,即停止对患者所进行的一切治疗和抢救措施,任其自行死去。这类方式还可分为:普通和特殊的两种,前者是指医生必须采取的医护措施;而后者是医生可以选用的医疗措施。医生从医德和法律制度上是有责任和义务对病人采用适宜的医疗措施,病人也有权利得到相应的医疗护理。但是医生并没有权利给某一特定病人提供社会上可以得到一切医疗手段,尤其这些手段对病人是无益无用而有害的,或不方便或负担不起时更不能提供。积极和消极的两种安乐死方式相比较,前者优于后者,因为撤除其治疗或抢救措施,并不能迅速无痛苦的离开人世,仍在延长其病痛和折磨。

患者方面　又分为自愿和非自愿的安乐死。前者指患者本人主动自愿要求安乐死,或有过这种愿望,或对安乐死表示过同意,而后者是指那些无意识无行为能力的患者,无法表示自己的意愿、要求或同意与否。如对婴儿、脑死亡者(植物人)、昏迷不醒的患者等。

安乐死的实施　有关资料规定,对患者实施安乐死,必须在严格的条件下进行。①首先对患者必须进行全面的身体检查,并填写一份项目齐全的体检表,表明病人确实患有绝症或濒临死亡的重伤者,且毫无治愈希望。②患者难忍病痛折磨,医生应理智地断定病痛折磨是难以忍受的。③患者的唯一希望是无痛苦地终止病痛的折磨。④患者意识清楚,承诺或委托均应来自患者本人的真意。⑤安乐死应由医生实施,医生还应征询有关医生的意见。⑥致死方式必须是科学而人道的,应符合伦理要求。⑦最后,医生还需写一份翔实报告备查。

安乐死的前景　从30年代起,一些先进国家纷纷成立了“无痛苦致死学会”以研讨死亡学(thanatology),这是对生死观认识的一个飞跃。荷兰议会已通过安乐死的法令。对安乐死的议论,已成为全球性的热门课题。安乐死是一个复杂的医学、法学、社会心理学、伦理学问题,在我国尚涉及到医疗制度改革问题。中国于1988年来自全国有关医学、法学、社会学、伦理学界近百名专家学者,在上海共同探讨了安乐死问题,这标志着安乐死问题全国性跨学科的研讨已经开始。要促进安乐死在中国的研讨和实施,首先必须大力发展“死亡教育”,以更新人们的观念。人类希望“优化”自身,优生了还需优死。已有了优生的研究,还应有优死的研究。安乐死是人类文明的呼唤,是唯物主义的观点,也是历史的必然。但安乐死的实施,最终还是个立法问题,应在人们普遍提高认识的基础上,酝酿安乐死实施的立法问题。

意外死亡

意外死亡(accidental death)又称灾害性死亡,是由于出人意料之外的各种不幸因素伤害人体所引起的死亡。常见的有:工伤、交通、中毒、医疗、爆炸、房屋倒塌、工程塌方、坑道坍塌等事故,以及地震、洪涝、雪崩、泥石流等自然灾害。

意外伤亡的发生虽属意外、偶然性事故,但也有其必然性的蛛丝马迹,或潜在性的原因条件,如工伤、交通、爆炸等事故是直接肇事者在工作中未按操作规程,或操作失慎、或酗酒、或有潜在性疾病。至于医疗事故,多因责任性不强所致。而房屋、工程、坑道等坍塌事故,或因年久失修,或因建造质量较差,或因失于防范和防范措施失当所致。至于自然灾害性伤亡,则实难预料。但也有预测工作中的失职,或已有预测而失于防范,或其措施不力等因素的存在。重视研究意外性伤亡,正是为了预防和减少意外性伤亡。

意外伤亡的特征,除少数医疗事故外,其他如工伤、交通、中毒、塌方、自然灾害等事故,常造成群体性伤亡;并有事故发生的特殊现场,如车辆相撞、飞机坠落的地点、地震、洪涝、工伤、塌方等均有形态各异的特殊现场。死者身上的损伤也有其特殊性:①损伤程度严重,范围广泛,为人为所不易形成。②尸体上同时存在类型不同的各种损伤,其形态各与现场、尸体周围的致伤物体相符合。以挫裂伤、骨折、内脏破裂、肢体断离等损伤最为多见。若现场有锐器等物体时,则可伴有刺创或切创等损伤。因灾害性爆炸等事故,尸体上可见因爆炸高温所致的广泛烧伤和爆炸冲击波引起的冲击波伤。③尸体上的不同创伤常为一次性形成。④尸体上创伤并无一定的规律性,常依现场致伤物与人体互相碰撞、接触的位置、方向等而定。

在检验意外事故死亡时,应根据出事现场、周围环

境,以及死者身上的创伤情况等,进行翔实的分析综合,并排除非意外事故因素后,慎审作出意外事故发生的原因和条件,吸取教训,以防患于未然。

自杀死亡

死者自己用机械或理化性手段加害自身而导致的死亡称为自杀死亡(suicide death)。根据自杀死者死前心理精神状态分析,其自杀原因有:①为了逃避精神或肉体上的痛苦而进行的理性自杀。②失去了某种特殊的东西而进行的反应性自杀。③在完成惩罚某人以后进行的报复性自杀。④为挫败他人的计划而舍命进行的操作性自杀。⑤精神病人为履行某一个幻觉而进行的精神性自杀。⑥在所进行的一个危险过程中,由于计划不周密而重新改变计划为时已晚而发生的意外性自杀。

自杀死者死前往往有异常的精神状态。现场一般比较僻静,无搏斗痕迹,有时可发现遗书,衣着整齐,相当于创伤处衣服常无破损。由于自杀死可以在日常生活、生产工作、交通事故、自然灾害和医疗活动等过程中发生,且与他杀死一样,均为暴力性因素造成。因此,在判断自杀死过程中,必须结合情况调查及仔细地检验损伤特征和所用凶器,进行全面综合性分析,才能作出正确结论。

他杀死亡

他杀死亡(homicide death)系指被他人用暴力手段杀害致死。暴力手段可概括为三类:即物理性、化学性和生物性,以前两类最为常见。

物理性暴力手段 多见于各种机械性致伤物打击致死。如各种钝器:棍棒、扳手、斧背、锄头、砖石、拳脚以及身体与地面或其他物体剧烈撞击。各种锐器:如刀、斧、剪、锥、锐利的玻片等。另外尚有火器和炸药亦属物理性暴力手段。常见的物理性暴力手段是压迫颈部和胸腹部或者闭塞呼吸道引起机械性窒息,前者如勒死、扼死、他缢死、挤压死、活埋等,后者如溺死、各种柔软物体紧压口鼻部等。电击死、烧死亦属物理性暴力手段范畴。

化学性暴力手段 主要系指使用各种不同的外源性毒物投毒杀人。多采用无色、无味、无臭、微量即可致死的毒物,如一氧化碳、氰化钾等。也有将具有特殊气味的毒物混入食物或饮料中伪称治疗或预防用药,或小量多次投毒使之发生慢性中毒,亦有在胃肠道外投毒,如阴道等。

生物性暴力手段 利用生物工具进行他杀较为少见,曾有利用毒蛇进行他杀的案例。

他杀案件可能与事主的家庭关系、社会关系和社会条件有关(如政治谋杀、谋财害命、流氓团伙斗殴、恋爱矛盾或奸情问题等)。应对报案人、发现人、目击者、死者家属或邻居、工作单位有关群众了解情况。他杀死的法医学鉴定往往取决于细微的法医学检验。某些复杂情况下,必须结合案情调查、现场勘查等方面全面分析作出结论。

现场勘验 现场检查应注意密闭环境中有无特殊气味,以及尸体与现场不符情况,如死者口中有浓烈酒味而现场未有酒杯、酒瓶发现;门窗被撬;现场凌乱具有搏斗痕迹或贵重物品失窃;遗留有外人的脚印、指纹;尸体上或尸体近旁一般血痕最多,如果尸体上或近旁血迹太少与创伤程度不相称,应怀疑移尸或死后伤。如死者手指上无血而现场却见到血性指印,或尸体周围血迹有拖曳、涂擦迹象者,常指示他杀。衣服要仔细检查与损伤相应部位是否有破损及血痕,注意衣服上有无擦拭凶器所遗留的血印。

损伤检验 他杀损伤的检验应注意以下几个方面:①部位:除要害部位外还常见身体别处的损伤,这是由于挣扎、格斗或躲避形成的,无论钝器伤、锐器伤、火器伤均可有此情况。防卫伤常说明是他杀。在自己不能到达的部位,如背部发现刺创、砍创、枪弹入口等多属他杀。②程度:他杀的损伤程度一般较为严重,凡可用作切器又可作为砍器(如菜刀)被用于他杀时常造成砍创。③数目:损伤的数目,如身体上有二处以上致命伤,特别其中之一可以迅速使人昏迷者,系他杀无疑。但实际工作中有时较难判断某一损伤是否即刻引起昏迷,此点应予注意。④方向:他杀死损伤的方向,往往取决于当时二人相对体位而定。如刺创,从刺创管的方向大致判断凶手站在死者哪一边;切创,往往在被害人睡着或不能抵抗时施行,其位置多呈水平方向且比自杀创低,而且创伤处衣领也往往破损。⑤异物:创内异物有时亦可帮助推断他杀,如在创内发现现场所没有的异物(如油泥、菜籽等)。⑥凶器:如将凶器放在死者手中,不可能紧握。更多见是凶犯将凶器带走或甩在附近,尤其须注意凶器是否与损伤相符合,如果不合,则考虑他杀。⑦其他:嫌疑对象身上或衣服上查到与死者相符而与其本人不符的血痕,或查到系格斗过程形成的损伤均有助于进一步证明他杀。

假死

假死(apparent death)是人体生命活动处于极微弱的一种状态,又称"微弱生命",易被认为业已死亡,但若经积极抢救常可复苏,有时可自行复苏。常见的假死原因有:各种机械性窒息、中枢神经抑制药物中毒、一氧化碳中毒、高温或低温损伤、电击、脑震荡、癫痫、大出血、严重脱水、尿毒症、糖尿病昏迷、严重营养不良和强烈精神刺激等。新生儿,尤其是未成熟儿易发生

假死。假死的主要机制为各种原因引起的脑组织功能紊乱或缺血缺氧，导致大脑皮层和脑干中枢，甚至全脑的活动深度抑制。曾有把假死者误认为真死而装殓，幸及时发现，经抢救而复苏的案例。

确定是否假死应做的检查：

(1) 检查呼吸活动　①将棉花纤维或纤细的羽毛放在口鼻孔前，观察有无抖动，判定有无呼吸。②将冷镜片置于口鼻孔前，若镜面变得模糊不清，示有呼吸活动。③将听诊器持续置于喉头处，即使微小气流亦可觉察。

(2) 线扎指头　用线结扎指头数分钟，如指端肿胀、颜色变青紫，说明静脉血回流受阻，而动脉血流存在。

(3) 检查心脏活动　①通过心电图检查显示心脏功能。②X线胸透观察心脏动态变化。

(4) 眼部检查　①压迫眼球时瞳孔变形，解除压迫后瞳孔恢复圆形者为假死。②用1%荧光素钠点眼时，结膜和巩膜黄染，2—5min后，黄染的结膜和巩膜退色者为假死。③观察眼底视网膜血管内仍有血液流动，说明血循环未停止。

(5) 检查尸体现象　若发现尸斑、尸僵和角膜混浊等尸体现象时，证明已进入生物学死亡期，可确定死亡。

尸体现象

机体死亡后，各种器官、组织和细胞的生命活动停止，同时受体内外温度、理化、细菌等的影响，而发生一系列理化和形态学的变化。这些变化使尸体呈现特有的征象，即为尸体现象(postmortem phenomena)。按出现的先后，可分为早期和晚期尸体现象，前者出现于死后24小时内，包括肌肉松弛、尸冷、尸斑、尸僵、尸体痉挛、皮革样化、角膜混浊、自溶等；后者包括腐败、白骨化等。这些尸体现象均属在一般条件下尸体出现的变化，又称为毁坏型尸体；另一些变化如干尸、尸蜡、泥炭鞣尸以及我国近年来出土的马王堆尸和江陵古尸，则属在特定条件下发生的异常尸体现象，由于这类尸体能长期保存，又称保存型尸体。

肌肉松弛　机体死亡后，全身肌肉很快发生松弛、面部表情肌松弛最早，死者呈无表情面容。咬肌松弛致下颌下垂。瞳孔平滑肌松弛使瞳孔扩大呈中等大小。膀胱及肛门括约肌松弛可有尿和粪便溢出。在尸体仰卧位时，由于肌肉松弛，受压部位呈扁平状，同时皮肤出现与物体接触面形状相同的压痕。

尸冷　正常机体产热与散热保持平衡状态，使体温恒定地维持在37℃左右，死亡后新陈代谢停止，尸温逐渐下降、尸体变冷称为尸冷。成人尸体在16—18℃环境中，死后10h内，平均每小时下降1℃左右。法医学尸体检查时一般测量尸体直肠温度。

尸冷发展的快慢受外环境及尸体自身因素的影响。如外环境温度高尸冷发展较慢，反之较快；肥胖者较瘦弱者尸体冷却慢；老人及小儿较成人尸体冷却快；急死、一氧化碳中毒、机械性窒息尸冷发生较慢；生前患高热性疾病者、死前有痉挛者尸冷较慢，而慢性消耗性疾病、大出血、溺死、冻死、大面积烧伤死者尸冷发展较快。

尸斑　机体死亡后，在尸体低下部位出现暗红色斑，称为尸斑。死后血液循环停止，血液因重力作用坠积于尸体低下部位的毛细血管及小静脉内，皮肤呈暗红色斑痕。尸斑初为小块或条状，逐渐融合成大片。尸斑出现的部位因体位不同而异，但在皮肤受压处可无尸斑出现。

尸斑的颜色取决于血红蛋白的氧合状态。死后血液中的氧合血红蛋白转变为还原血红蛋白，皮肤呈暗紫红色，如急死、机械性窒息死的尸斑，而贫血、失血尸体的尸斑较淡。冻死者因低温下氧合血红蛋白不易解离故尸斑较鲜红。一氧化碳中毒死者，因血液中形成碳氧血红蛋白尸斑呈樱桃红色。

尸僵　机体死亡后，肌肉松弛，但经过短时间后，肌肉逐渐变为致密、强硬，并轻度收缩，而将关节固定，这样死后肌肉强直现象称为尸僵。

尸僵通常自死后1—3h开始出现，起初仅见于2—3个肌群，经4—6h扩延到全身，按其发生顺序可分为下行次序和上行次序。尸僵早期人为缓解后可再出现，如尸僵完全形成后人为缓解，则不再出现。尸僵经24—48h开始自然缓解，在死后3—7d可完全缓解。

尸僵形成的机制尚无定论，目前认为尸僵是由于死后肌肉中的三磷腺苷分解所致。另外，死后肌肉中糖原无氧酵解加强，产生大量酸性物质蓄积在肌肉中，使pH降低，不仅促进ATP分解，还可促使肌球蛋白等凝固，肌肉收缩导致尸僵。

尸僵的出现与消失时间和强度受环境温度、年龄、生前疾病和死因等多种因素影响。

尸体痉挛　是指人在临死的瞬间，肌肉立即发生强直并迅速移行成尸僵，将临终时的姿势保留下来。其发生机制尚不清楚，但多见于生前颅脑损伤，或神经极度紧张、衰竭等中枢神经系统受创伤者。

皮革样化　尸体局部表面，尤其在湿润的创面和粘膜面，因水分不断蒸发致局部干燥，呈羊皮纸外观，称皮革样化或羊皮纸样化。其多发生于皮肤较薄而湿润的部位，如阴囊、阴唇、口唇粘膜；皮肤皱折处如腹股沟部、婴儿颈部等。生前表皮剥脱，或死后搬运尸体形成的擦擦伤，也因水分蒸发较快而干燥。皮革样化常受到周围环境温度、湿度等因素的影响。

角膜混浊　机体死亡后，角膜逐渐混浊不透明，呈白色，最终无法透视瞳孔，称尸体角膜混浊。一般死后

12h 即可见到角膜轻微的形态改变。至 24h 见角膜表面出现微小皱褶，局部或弥漫地发生混浊，但瞳孔仍能透视，3 日后，眼睑覆盖的部分角膜肿胀，有乳白色斑块形成，其余部分干燥变黄棕色，瞳孔很难透视。4 日后，角膜非常混浊亦不能透视瞳孔。周围环境温度，眼睑是否闭合，以及角膜周围的介质对角膜混浊形成的速度有一定影响。

自溶 机体死亡后，组织细胞失去生活能力，受细胞本身释放的酶的作用而分解，使器官软化或液化，称为自溶，或称自体分解。

机体死亡后，细胞内溶酶体中的各种水解酶急剧释出，使组织蛋白质、核酸及多糖等高分子化合物逐步分解。另外，如胰腺中的一些消化酶和酶原等，参与自溶过程。由于不同组织中溶酶体及其他水解酶系含量不等，故不同组织自溶速度亦不同。胃肠粘膜和胰腺最先发生自溶，其次为实质性脏器肝、肾组织自溶先于心、肺。脑的自溶发生较早，由于受颅骨的保护较少受外界温度的影响，故发展较慢。自溶与外界细菌作用并无关系，实际上机体死亡后，体内的细菌迅速繁殖，大大加速了组织的自溶过程。自溶的快慢明显地受环境因素及死因的影响，外界温度高、急死、中毒（防腐作用的毒物除外）和电击死的尸体自溶速度较快，寒冷及低温下保存的尸体自溶较慢。

腐败 人死后机体的组织蛋白因腐败菌作用而分解的过程，称为腐败。是早期尸体现象的继续，在死后 1—3d 明显出现，充分发展则需时更长。

机体死亡后，存在于口腔、呼吸道及肠道中的腐败菌即进入血管和淋巴管并大量繁殖。另外，在尸体内外的需氧菌和厌氧菌可侵入尸体组织参与腐败过程。死后不久，大肠中的细菌作用于肠道内容物和肠壁组织产生腐败气体，发生尸臭。腐败征象在体表首先是右下腹、右季肋部和腹股沟部皮肤呈污绿色斑块，称为尸绿。是因肠道中腐败气体和血液中血红蛋白结合形成硫化血红蛋白，或与从血红蛋白游离出的铁结合形成硫化铁所致。随着时间的推移，尸绿逐渐扩展到全腹壁，最后波及全身。严重腐败的尸体与生前面目全非，形成所谓“巨人观”，此时皮下静脉因腐败血液充盈形成腐败静脉网，口、鼻有污血溢出。腐败发生的快慢因组织结构不同而异，一般认为组织致密和水分较少的器官，较组织疏松和富含水分的器官发生腐败较慢。影响腐败发生与发展的因素有：温度、湿度、空气、死者年龄及死因等。

白骨化 尸体软组织因腐败最后完全溶解消失，仅剩骨骼和毛发，称为白骨化。暴露于空气中的尸体，因腐败过程迅速，其白骨化较快，而埋入泥土中的尸体约经 3—4 年方可白骨化。由于毛发和骨骼不易毁坏，埋葬数百年的尸骨尚可完整保存。

尸体化学

人的生命终止后，体内分解代谢仍在继续进行，同时，尸体内又发生一些生前所没有的化学变化，这些变化统称为尸体化学变化，简称尸体化学（postmortem chemishy）或死后化学。

尸体化学研究的价值 对尸体化学的研究属于对人体死亡研究的一部分。已发现，尸体的化学变化与周围环境、生前的健康状况、致死的原因、生前及死后酶的活性以及濒死期的长短等因素有关，且可找出这些变化的规律性。目前，对尸体化学的研究已可用于阐明死亡原因，死亡时间，生前的健康状态，尤其对某些生前临床资料较少，死后解剖又未发现足以说明死因的病变，有可能提供诊断依据。因此，尸体化学的进一步研究和发展，可能对疾病的起因，机制，死亡过程的揭示以及尸体保存等都会有一定的价值。

尸体化学研究的材料和方法 尸体的体液和组织器官都可用作尸体化学研究的材料。目前，用于研究的材料多是血液，脑脊液，眼玻璃体液等。

(1) 血液 是尸体化学研究中最常取用的材料。由于取材容易，可取量也较多，常用作研究对象，已发现在血液中有一些生化物质如尿素氮、肌酸酐及血清蛋白、血清中总胆固醇和其他类脂质等在死后其数值保持稳定，可反映生前情况；一些中毒死尸体血液中的毒物浓度也可说明中毒程度和死因。但其他物质尚难找出规律，且死后的各种因素对血液成分影响较大，故不够理想。

(2) 脑脊液 也为一种体液材料。在脑脊液中也找到了一些有价值的规律，但有些成分在脑脊液中并不稳定，且脑脊液取材较难，常有血液或其他物质污染，故也不够理想。

(3) 眼玻璃体液 眼睛在解剖学上是独立的，即使头部受到严重创伤，其玻璃体液通常也完好无损，且比血液和脑脊液更少受到污染和尸体腐败的影响。而且，已发现许多物质在玻璃体液中的变化比在血液，脑脊液中慢得多；虽然体积较小，但仔细操作，每只眼睛约可取得 2ml 透明澄清的玻璃体液，一般已可满足分析测试的需要。因此，眼玻璃体液是一种有希望的研究材料，以其作化学成分分析已日渐增多。但也有缺点，即较难得到有关成分在生前的正常值，此还需进一步研究。

除上述材料外，还可用于研究的体液有尿液，关节液，心包液，胆汁，羊水等。

应用以上这些材料，以一定的方法对其中所含的某些成分进行定性定量研究，并寻找其变化的规律性是尸体化学研究的主要任务。由于研究的材料都是体液或组织，常混有多种其他成分，且易受到环境，时间

等影响，因此对方法要求较高，涉及到化学，生物化学，组织化学等多种方法。近年来，由于分析仪器的迅速发展，使尸体化学的研究手段迅速提高。

尸体化学研究的项目及其意义　可用于尸体化学研究的项目很多，除中毒尸体可研究其毒物变化外，许多生化物质都可用于研究。如碳水化合物包括葡萄糖，乳糖，肌醇，丙酮酸等；含氮化合物包括尿素氮，氨基酸氮，非蛋白氮，肌酐，氨等；电解质，肝功能指标包括血清胆红素，尿胆素等；酶，激素，蛋白等。根据它们变化规律性及意义，可分为二大类：

1. 在死后相当长时间内能保持稳定，并与生前测定值相近的项目。这些项目的测定值能反映死亡原因或生前情况。

(1) 葡萄糖值的测定可作为糖尿病及酸中毒的诊断依据。视不同情况，尸体的血液，脑脊液或玻璃体液中葡萄糖含量的测定可作为糖尿病死因的诊断，尤其是玻璃体液，测定结果较稳定，即使尸体作过防腐处理，也无影响，并可长期保存。如果同时检验酮体阳性，即可作出糖尿病酸中毒的诊断。此外，糖尿病死者的玻璃体液中乳酸含量增多，亦可作为诊断依据。

(2) 肌酐和尿素氮的水平可作为尿毒症的依据。尸体的血液，脑脊液及玻璃体液中尿素氮和肌酐的浓度均能反映终末期的水平，且可在相当长的一般时间内保持稳定，特别是肌酐比同一时间的尿素氮值更接近于生前的含量，数值更稳定。

(3) 有机磷农药中毒的诊断。死后，体内许多酶都发生相当快的变化，但血清总胆碱酯酶和真性胆碱酯酶能长期保持稳定。因此，当发现尸体中这二种酶明显减少，即有助于作出有机磷农药中毒的诊断。

(4) 一般中毒所致死亡的推测。因中毒致死者，一般可从血液中检出相应毒物或其代谢物，但往往影响因素较多。不少毒物可弥散入眼玻璃体液中，如乙醇，巴比妥类，甲丙氨酯，内氧吩，镇痛新，阿米替林，地高辛，水杨酸等。各种毒物在玻璃体液中的含量常与血中浓度各成一定比例，因此，除血、尿及其他一些体液可作毒物分析外，分析玻璃体液中毒物的含量，并测定该含量与血中含量的比值在推测中毒致死方面有很大意义，尤其当血液或其他体液或组织被污染时，或不可能用于分析测定时，用眼玻璃体液作为材料具更大价值。

(5) 其他　尸体中血清蛋白各组分的比值能准确反映生前水平，如检得白蛋白/球蛋白比值倒置，与生前具有同等的临床价值；此外，血清中总胆固醇和其他类脂质在死后也是稳定的；胆固醇的稳定还可用于评价肝功能和甲状腺的功能。

2. 死后发生明显改变，并可显示一定规律性的项目，对于这些项目的测定可用于推测死亡时间。

死后，蛋白质被酶分解，使血液，脑脊液，眼玻璃体液中氨基酸氮的浓度增加，一般在死后 20h 内呈现一定规律性，可用于推测死亡时间；血清中某些酶的浓度也与死亡时间有关；大多数酶包括酸性磷酸酶，碱性磷酸酶，淀粉酶，转氨酶，乳酸脱氢酶等都很快发生变化，且都具一定规律；肌酸含量的测定也与死亡时间相关，但血液中肌酸含量受肾功能影响较大，而脑脊液中含量较少受到影响；眼房水及玻璃体液中钾的含量测定是推测死亡时间最有意义的指标之一。死后，细胞中钾即向细胞外转移，使体液中钾显著升高，在一定范围内与死亡时间相关，且变化不易受外界因素的影响。

保存型尸体

尸体在特殊条件下可以不经过一般分解过程而长期保持其原形称为保存型尸体(preserved corpse)，也称为异常尸体现象。常见的保存型尸体类型有干尸、尸蜡、泥炭鞣尸等。

干尸　尸体处于空气流通的干燥环境中，体内水分迅速蒸发、消失，尸体不发生腐败而干燥形成干尸，又称木乃伊。

干尸多发生在高温干燥及通风良好的环境中，被埋尸体周围土质或裹尸物吸水性强；若为棺内干尸，主要是由于棺和墓穴密封程度高，腐败和氧化过程使棺内成为缺氧环境，尸体组织和棺内物质的分解产物不利于腐败细菌生长繁殖，水分被棺内物质吸收，尸体便逐渐干化，形成干尸；死前体质瘦弱者、新生儿、乳幼儿、老人及生前呈脱水状态的尸体易形成干尸。

成人尸体形成干尸最少需要 2—3 周，婴幼儿则需 2 周。干尸可为全身性或局部性，干尸的形成起始于尸体暴露部，如颜面、手、足等，然后扩展到全身及内脏，表现为软组织及内脏干枯、皱缩、质硬、体积缩小、重量减轻、皮肤呈淡棕色至暗褐色，硬如皮革，无弹性和韧性，易折损或被虫咬。

干尸能长久地保存损伤特征，有助于分析、鉴定死亡原因；干尸可长期存留个人特征，有利于个体识别和人类学研究；根据干尸的发生发展推测死亡经过时间。

尸蜡　在特殊的环境中，尸体皮下脂肪组织因皂化或氢化作用，而形成灰黄白色的蜡样物质，使尸体得以保存，称为尸蜡。

尸蜡的形成是处于水中或潮湿土中且隔绝空气的尸体。由于体内脂肪水解产物脂肪酸与蛋白质分解产物氨结合形成脂肪酸铵后，再与水中钙、镁等离子结合成不溶于水的皂化物，这就是脂蜡样物质。但脂蜡样物质不单是脂肪酸的皂化物，还包括由于氢化作用，使不饱和脂肪酸还原成饱和脂肪酸，其性质稳定而可长期保存。

全身形成尸蜡需 1 年以上，婴幼儿则需 6～7 周。一般死后数月开始形成于皮下脂肪组织，全身尸蜡少

见,常见于四肢、臀部、面部及妇女的乳房。新鲜尸蜡较为湿润,易压陷、破碎,呈灰黄白色,触之滑腻,有臭气。较长时间暴露于空气后则干燥变脆。燃烧时火焰呈黄色,蒸馏呈油状液体,能溶于有机溶剂,不溶于水。尸蜡因比重轻可漂浮于水面。

尸蜡能长久地保存生前损伤、索沟、扼痕等特征,有助于分析、鉴定死亡原因;尸蜡能长期地存留个人特征,有利于个人识别和人类学研究;根据尸蜡形成的程度推测死亡经过时间。

泥炭鞣尸 尸体处于酸性的沼泽或土壤中,因酸性物质的防腐作用,使尸体鞣化而得以保存,称为泥炭鞣尸,较罕见。

泥炭沼泽和土壤中因含大量酸性物质,如鞣酸和多种植物酸具有防腐杀菌作用,使腐败终止,尸体得以长期保存。其特征为皮肤因鞣化呈暗褐色鞣皮状,脏器及软组织脱水,体积高度缩小、重量显著减轻,部分蛋白质溶解,骨骼、牙齿脱钙变软,可盘曲和切开,全身可卷屈。泥炭鞣尸可将生前损伤特征长期保存供死因分析参考;能较完好地保护指纹、毛发供个人识别。

马王堆古尸 1972 年在湖南长沙东郊马王堆,出土了西汉初期人葬的一具女尸,距今已有 2100 多年。该尸不同于上述保存型尸体,其特点为:①在密闭性很好的古墓中形成。②被尸体组织和殓葬品分解出的有机酸长期浸泡。③全身润泽且软组织有弹性。④皮肤轻度尸蜡化,骨骼有脱钙现象。⑤外形完整,内脏俱在。这具古尸兼有几种保存型尸体的某些特点,又不完全相同于任何一种。因此,我国研究人员命名该具尸体为"马王堆古尸"。

江陵古尸 1975 年在湖北江陵县出土的一具保存完好的男性古尸,称"江陵古尸"。下葬时间比"马王堆古尸"还早几年。"江陵古尸"与干尸、尸蜡和泥炭鞣尸也不同,而与"马王堆古尸"基本属同一类型。其形态结构保存相当完好。蛋白质、脂类、糖及核酸保持相当高的水平,组织中血型物质仍然保存。与"马王堆古尸"不同的是棺液为弱碱性,使古尸毛发、指(趾)甲、脂肪组织消失,无尸蜡化及骨骼脱钙现象。

其他保存型尸体 有下列几种:①冻尸:寒冷环境不适宜细菌生长,腐败不进行使尸体能长期保存。如埋于冰雪中及冷藏尸体可长期不发生腐败。②盐渍尸:浓盐水浸泡尸体,抑制细菌生长,不发生腐败,称盐渍尸。③糖渍尸:1989 年在湖南衡阳发现尸体浸埋在白糖之中,其皮肤、肌肉呈半透明状,皮肤仍丰满呈红褐色,能很好地保存皮肤原有损伤的特征。④固定尸体:尸体灌注或浸泡于福尔马林等固定液中,使其不发生腐败而得以长期保存,称固定尸体。

索　　引

一　画

二　画

三　画

四　画

六　画

七 画

八 画

九 画

十　画

十一画

十二画

十 三 画

十 四 画

十 五 画

十 六 画

十 七 画

十 八 画

十 九 画

二十画以上

外文字母

数　字

[General Information]
书名=中国医学百科全书　基础医学
作者=
页数=960
SS号=10753736
出版日期=